702

INSTITUT DE MÉDECINE EXPERIMENTALE
à LENINGRAD

Rus
12
BOSTON

JOURNAL DE MICROBIOLOGIE

COMITÉ DE RÉDACTION:
A. Besredka, O. Hartoch et P. Lebedinsky

BOSTON
JAN 4 1934
MEDICAL LIBRARY

TOME XIII № 1

ÉDITIONS MÉDICALES DE L'ÉTAT
MOSCOU 1931 LENINGRAD

Цена 2 руб.

ОГИЗ—ГОСУДАРСТВЕННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО

ЖУРНАЛ
РУССКОГО
БОТАНИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

издаваемый Сектором науки Наркомпроса и Медгизом

Программа журнала: 1) оригинальные статьи по всем отраслям ботаники на русском языке, с франц., немец. или английск. резюме, 2) флористические заметки, 3) обзоры по отдельным научным вопросам 4) рефераты новых русских и важнейших иностранных работ, 5) библиографичиской указатель по всем отраслям ботаники, 6) хроника научной жизни, 7) личные известия, 8) приложения (отчеты о деятельности общества и т. п.)

Почетные члены, согласно § 7 устава, получают издания общества бесплатно.

Редакционный комитет: *Н. А. Буш, В. Л. Комаров, С. П. Костычев, Л. И. Курсанов* (Москва), *В. А. Трантель.*

Исп. обяз. ответственного редактора: *В. А. Траншель.*

Адрес редакции:

Ленинград, Академия наук, Ботанический музей.

Выходит 6 книг в год.

Подписная цена на год — 10 р., на 6 мес. — 5 р.

В 1931 г. членам Ботанического общества бесплатно журнал не высылается.

Avis de la rédaction: Le „Journal" est l'organe de la „Société Botanique de l'URSS", constituée en 1916. Les artigles originaux sont accompagnéc d'un résumé en langue étrangére.

Adresse: Léningrad, Académia des Sciences, Musée Botanique

Подписка принимается; Ленинград, Центр, Пр. 25 Октября, 28, периодсектор Книгоцентра Леногиза; Москва, Ильинка, 3, периодсектор Огиза и всеми отделениями и филиалами Кногоцентра.

ЭПИДСЕКТОР ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОД РЕДАКЦИЕЙ
А. М. Безредка, О. О. Гартоха и П. В. Лебединского

ТОМ XIII ВЫП. 1

ГОСУДАРСТВЕННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО (МЕДГИЗ)

ЛЕНИНГРАД 1931 МОСКВА

20-ая типография ОГИЗ'а им. Евг. Соколовой, Ленинград, пр. Красных Командиров, 29.

ОГЛАВЛЕНИЕ.

Оригинальные статьи.

Стр.

М. Елисуйский. — Опыт изучения флокулирующих, resp. преципитирующих свойств антибактерийных сывороток 5

Л. И. Будаков, Н. Н. Романенко, К. Н. Токаревич. — Серологические наблюдения над привитыми дивакциной (тиф + паратиф В) подкожным и энтеральным способом 23

А. А. Смородинцев и Е. Ф. Тогунова. — Течение инфекционного процесса при ожоговой травме 27

В. И. Иоффе и А. П. Лопаткин. — Влияние холода на местные инфекционные процессы 36

Я. Ф. Шаров. — Действие бактериофага на местные инфекционные процессы 47

Л. И. Будаков, Н. Н. Романенко, К. Н. Токаревич. — Опыт лечения местной дифтерии комбинированной вакциной 51

М. П. Глузман, Д. М. Горфункель и Ю. В. Соловьева. — К вопросу об электрическом заряде вируса бешенства 56

А. И. Пшеничнов. — К вопросу о смешанных гемокультурах, выделенных от тифозных больных 61

Н. Г. Клюева. — О паракишечных бактериях IV группы 65

В. Л. Якимов и Е. Ф. Растегаева. — К вопросу о бартонеллозе собак 70

В. Н. Маккавейский, И. В. Каркадиновская и Н. И. Михеев. — О заражении морских свинок и кроликов Brucella melitensis abortus через неповрежденную кожу 72

TABLE DES MATIÈRES.

Articles originaux.
Résumés.

Pages.

L. Budakow, N. Romanenko und **K. Tokarewitsch.** — Serologische Studien an mit Subkutan- und Enteraldivaccine (Typhus-paratyphus B) deimpften Personen . . . . . 1—23

A. A. Smorodinzeff und **E. F. Togounowa.** — Experimentelle Studien zur Frage der Pathogenese des Verbrennungsscharlachs . . . . . 19—27

W. Joffe und **A. Lopatkin.** — Kälteeinwirkung auf örtliche infektiöse Prozesse . . . . . 23—36

J. Th. Scharoff. — Über die Bakteriophagenwirkung in vivo . . . . . 32—47

L. Budakov, N. Romanenko und **K. Tokarewitsch.** — Versuche mit combinierter Vaccine bei Behandlung örtlicher Diphterie . . . . . 43—51

M. P. Glusman, D. M. Gorfunkel und **J. W. Ssolowiewa.** — Zur Frage der elektrischen Ladung der lyssa virus . . . . . 47—56

A. I. Pschenitschnoff. — Zur Frage der Jsolierung von Mischkulturen bei Typhuskranken 52—61

N. Kluyewa. — Über Bact. paracoli IV 65

W. N. Makkawejsky, J. V. Karkadinowsky und **N. J. Michejew.** — Über die Ansteckung der Meerschweinchen mit Brucella melitensis abortus durch die unverletzte Haut . 72

Из сывороточного отделения Микробиологического института в Баку

Опыт изучения флокулирующих, resp. преципитирующих свойств антибактерийных сывороток

М. Елисуйский

В связи с основными работами R. I. Kraus, Bordet и Ф. Чистовича в свое время было установлено, что иммунные сыворотки, полученные к белкам бактерийного, животного и растительного происхождения, проявляют специфическое свойство осаждать раствор соответствующего антигена. Эта реакция специфического осаждения белка иммунной сывороткой, получившая название р. преципитации, в дальнейшем нашла широкое применение в практической серологии преимущественно для диференциации белков.

Казалось бы, что феномен специфической преципитации с его ясно выраженным универсальным характером должен был удаваться со всеми иммунными сыворотками. Однако на протяжении многих лет воспроизведение его ограничивалось лишь антибактерийными и антибелковыми сыворотками, и феномен практически отсутствовал для антитоксических сывороток, которые в этом отношении занимали как бы особое положение. Правда, отдельные наблюдения показали, что сыворотки против некоторых фитотоксинов и животных ядов обнаруживают преципитирующие действия. Так преципитацию наблюдали в смеси рицина и антирицина Jacobi, Danycz, в смеси змеиного яда соответствующей антитоксической сыворотки Calmette, Massol. Но наблюдения эти оставались единичными и во всяком случае не изменяли положения об отсутствии преципитации антитоксических сывороток, получающихся при иммунизации бактерийными токсинами (дифтерийная, столбнячная сыворотки и др.).

Указанное положение сохраняло свою силу в отношении антитоксических сывороток до 1919 года, когда исследования M. Nicolle, Cesari et Debains показали, что при применении соответствующей методики можно закономерно выявлять преципитирующую способность противодифтерийной и противостолбнячной сывороток при их взаимодействии с соответствующими токсинами. Позднее Ramon в еще более убедительной форме выявил преципитирующие свойства тех же антитоксических сывороток, разработав одновременно очень простую и в то же время показательную методику постановки этой реакции, вошедшей в дальнейшем в лабораторный обиход под названием „реакции флокуляции“. Исследованиями названных авторов в окончательной форме узаконился принцип специфической преципитации для антитоксических сывороток, т. е. феномен преципитации, впервые установленный для противобактерийных сывороток R. Kraus'ом еще в 1897 году и описанный им тогда под названием „р. спецефических осадков“, лишь в 1919 году, т. е. через двадцать с лишним лет, нашел окончательное применение в отношении антитоксических сы-

вороток. Этим положением вместе с тем был установлен в окончательной форме универсальный характер феномена преципитации для иммунных сывороток.

Факт установления специфической флокуляции в смеси токсина с антитоксином оказался не только весьма существенным для теоретической интерпретации поведения антитоксических систем, — он дал одновременно и очень важные практические результаты, обосновав новые методы титрования токсинов и антитоксинов.

Уже M. Nicolle, Cesari et Debains, обнаружившие самый феномен флокуляции в смеси Т+А, сделали одновременно попытку к применению этой реакции для титрования дифтерийной и столбнячной сывороток (или при обратной постановке — соответствующих токсинов). Однако сложность и несовершенство постановки самой реакции (наслоение сыворотки на консолидированный в желатине токсин) не обеспечили за ней соответствующего положения. Задача эта в дальнейшем нашла блестящее разрешение в исследовании Ramon'a (1922), который, с одной стороны, разработал очень простой и демонстративный метод флокуляции в смеси Т+А, с другой же стороны дал подробный анализ реакции и обосновал ее практическое применение. В итоге метод титрования антитоксинов и токсинов по принципу флокуляции со всей справедливостью получил название „метода Ramon'a". Ramon показал, что при смешении в пробирках падающих доз противодифтерийной сыворотки с известным объемом токсина (20 $см^3$), в определенной зоне смеси Т+А появляется помутнение, которое в дальнейшем в некоторой зоне переходит в отчетливую флокуляцию. Одновременно он установил, что первая по времени появления флокуляция, или так называемая „инициальная флокуляция", наблюдается в пробирке, где токсин и антитоксин находятся в отношениях эквивалентного насыщения, соответствующего нейтрализации. Таким образом, наблюдение за „инициальной флокуляцией" позволяет точно определить величину титра неизвестного антитоксина по известному токсину или, наоборот, величину титра неизвестного токсина по известному антитоксину.

Как видно, наиболее характерным в методическом отношении и ответственным моментом в опыте Ramon'a является диференциация установленного им феномена „инициальной флокуляции". Нет сомнения, что, с одной стороны, вся р. флокуляции является лишь физико-химическим выражением взаимодействия участвующих ингредиентов и отвечает „второй фазе" реакций, аналогичной р. агглютинации, как это показали Здродовский, Халяпина, Лурье, Косарев и Розенблат (1928). С другой же стороны, нельзя сомневаться и в том, что „инициальная флокуляция", на которой основывается метод Ramon'a, соответствует количественному оптимуму взаимодействующих ингредиентов; с этим и должна быть связана возможность количественного учета этих ингредиентов или их титрация по „инициальной флокуляции".

Вместе с тем отсюда же *a priori* можно заключить, что диференциация „инициальной флокуляции", как выражение оптимальных соотношений взаимодействующих ингредиентов „должно иметь место не только в смесях Т+А, но и во всех преципитирующих, *resp.* флокулирующих иммунных системах". А если так, то очевидно, что, пользуясь принципом диференциации „инициальной флокуляции," можно применить этот метод для титрации любых сывороток, обнаруживающих преципитирующие свойства в смеси с соответствующими антигенами. Иными словами, метод Ramon'a не только обеспечивает возможность титрования токсинов и антитоксинов, но он одновременно обосновывает перспективы титрования по тому же принципу преципитирующих сывороток вообще и противобактерийных

сывороток в частности. Отметим, что сам Ramon в своей статье о флокуляции в смеси дифтерийной сыворотки и дифтерийного токсина (1923) предусматривает такие возможности, видя некоторые предпосылки к этому в прежних работах по преципитации Dungern, Jacobi, Danycz, Calmette et Massol.

И действительно, попытки отдельных авторов с применением метода флокуляции к противобактерийным сывороткам увенчались успехом.

Так, по исследованиям Халяпиной и Асриевой (1928) инициальная флокуляция отчетливо получается в смеси скарлатинозно-стрептококкового фильтрата.

В общем, однако, вопрос о применении метода Ramon'a к титрованию сывороток, обнаруживающих преципитирующие свойства, остается еще вне внимания исследователей. Между тем, эта проблема представляет не только теоретический интерес, но, возможно, намечает и практические перспективы. В самом деле, в огромном большинстве случаев вопрос о титровании антибактерийных сывороток остается во многих отношениях открытым.

Применяемые с этой целью лабораторные методы (агглютинация, фиксация алексина, тропинизация) очень относительны вообще и нередко слишком сложны для нужд текущей работы. Если реально применение к таким сывороткам метода флокуляции, то, во-первых, он имеет шансы не на меньшее значение по сравнению с другими способами, во-вторых, он должен иметь перед последними значительное преимущество в смысле простоты и четкости; наконец, если этот метод позволяет с большой точностью титровать антитоксические сыровотки, то это уже само по себе рекомендует его с лучшей стороны.

В связи с изложенными соображениями мы предприняли по предложению П. Ф. Здродовского нижеизлагаемый опыт изучения флокулирующих *resp.* преципитирующих свойств различных антибактерийных сывороток с применением метода Ramon'a.

II

Методика

Имея в виду вышеизложенные соображения, мы предприняли опыт систематического изучения флокулирующих свойств различных бактерийных сывороток, а именно: менингококковой, мелитококковой, сибиреязвенной и гриппозной. Методическая схема опытов во всех случаях была однородна и лишь частично видоизменялась применительно к особенностям случая.

В качестве антигена мы пользовались фильтратом бульонных культур соответствующего возраста (см. ниже). Культуры *Bac. anthrax* засевались на мартеновский бульон, менингококк на гормональный бульон и *Bac. Pfeiffer* на мартеновский бульон + 5% кровяного экстракта (*Extr. globularis*). Фильтраты сохранялись под толуолом при температуре ледника.

Антибактерийные сыворотки получались от лошадей путем подкожной и внутривенной иммунизации их бактерийными эмульсиями (убитыми и живыми). Кровь у лошадей бралась на 9-й день по окончании цикла иммунизации. Флокулирующая способность сывороток изучалась на протяжении иммунизации и в некоторых случаях проводились последовательные наблюдения по окончании иммунизации (кровопускания на 9-й, на 15-й и на 21-й день). Сыворотки консервировались хлороформом (0,5%), который, как показали наши наблюдения, не влияет на течение флокуляции.

Для ориентировочной флокуляции, вернее, для определения зоны инициальной флокуляции, мы пользовались обычно схемой Deyer'a. Схема Deyer'a построена по принципу накрест идущих рядов: в ряде пробирок сыворотка берется в нарастающих количествах, начиная от 0,1 *см*^{3} до 2,9 *см*^{3}; фильтрат берется в тех же количествах, но

в обратном порядке с таким расчетом, чтобы в каждой пробирке количество смеси равнялось 3 *см*³.

Пользуясь указанной схемой, вначале мы брали сыворотку и фильтрат в неразведенном виде. Однако этот способ нами был оставлен, так как при названных условиях сыворотка и фильтрат взаимодействуют слишком энергично, что затрудняет чтение реакции. Поэтому в дальнейшем нами применялось предварительное разведение одного из ингредиентов (сыворотки или фильтрата). Приводим пример, иллюстрирующий постановку флокуляции по схеме Deyer'a.

Антименингококковая

Сыворотка .	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3
Фильтр . . .	2,9	2,8	2,7	2,6	2,5	2,4	2,3	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,7
Через 10′ . .	—	—	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Через 4 ч. 45′													
Через 24 ч. .	⊕	⊕+	⊕+	⊕+	⊕+	0+	0+	0+	0+	0+	0+	0+	0+

Обозначения: 0 — помутнение, ⊕ — помутнение с частичной флокуляцией, 0+ — полная флокуляция, ! + — пробирка с инициальной флокуляцией.

Как видно из приведенного примера, испытуемая сыворотка в данном случае дала инициальную флокуляцию через 4 часа 45 минут при соотношении: сыворотки 1,8 *см*³ + + 1,2 *см*³ фильтрата.

Установив по схеме Deyer'a зону помутнения и инициальной флокуляции, после соответствующего перерасчета, мы переходили к титрации сыворотки по методу Ramon'a.

В нашей постановке метод Ramon'a отличается от оригинального лишь тем, что фильтрат брался не в количестве 20 *см*³, а в количестве 5 *см*³. При постановке опыта в ряд пробирок разливалась сыворотка от 0,1 *см*³ до 1,0 *см*³. Затем в те же пробирки добавлялся фильтрат по 5,0 *см*³. В зависимости от характера сыворотки и фильтрата в одних случаях сыворотка бралась неразведенная, фильтрат же разводился физиологическим раствором в 5 раз (менингококк, грипп), а в некоторых случаях и более (сибирская язва); в других случаях, напротив, разбавлялась сыворотка, фильтрат же брался в неразведенном виде (мелитин). Опыты с флокуляцией ставились при температуре 37 Ц, причем результаты регистрировались через каждые полчаса.

Приводим типовой пример постановки опыта флокуляции по Ramon'y:

Антименингококковая сыворотка Сер. 4 + 50 *см*³ фильтрата (разведение 1:5).

Сыворотка	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0
Фильтрат	—	—	—	—	5.0	—	(1 :5)	—	—	—
Через 10′	—	—	—	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Через 4 час.	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
Через 24 час.	⊕	⊕	⊕	⊕+	⊕+	⊕+	0+	0+	0+	⊕+

Как мы убедились, инициальную флокуляцию в соответствующей смеси сыворотки и фильтрата можно диференцировать отчетливо.

Для решения вопроса о том, в какой степени инициальная флокуляция с бактерийными сыворотками соответствует зоне нейтрального насыщения антигена противотелом, мы использовали метод истощения по Castellani. С этой целью мы готовили десятикратную смесь иммунной сыво-

сыворотка сер. 4.

1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0	2,1	2,2	2,3	2,4	2,5	2,6	2,7	2,8	2,9
1,6	1,5	1,4	1,3	1,2	1,1	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1
⊕	⊕	⊖	⊖	⊕!	⊖	⊕	○	⊖	⊖	○	○	○		—	—
		+	+	+	+	+									
0+	0+	0+	0+	0+	0+	0+	0+	0+	0+	0+	0+	0+	0+	0+	0+

ротки с фильтратом в отношениях, точно соответствующих найденным при инициальной флокуляции по Ramon'y, и выдерживали эту смесь при температуре 37° Ц на протяжении суток. В этих условиях смесь быстро мутнела, и через 24 часа на дне колбы образовывался осадок. Смесь фильтровалась через свечи Berckefeld'a и с истощенным фильтратом ставилась повторная флокуляция с иммунной сывороткой.

Для иллюстрации приводим типовой пример контрольного истощения.

Антименингокковая сыворотка сер. 4 дала инициальную флокуляцию с фильтром при соотношениях 0,8 *см*³ сыворотки + 5,0 *см*³ (1 : 5) фильтрата. Приготовлена смесь из десятикратного количества сыворотки и фильтрата. Через 24 часа смесь профильтрована и с истощенным фильтратом поставлена флокуляция, давшая нижеследующий результат

Антименингококковая сыворотка (сер. 4) + фильтрат, предварительно истощенный в зоне инициальной флокуляции.

Сыворотка	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0
Фильтрат	—	—	—	—	5,0	1/5		—	—	—
Через 1 ч.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ 24 ч.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Как видно из опыта, флокуляция получалась отрицательная, что доказывает фактическое истощение антигена сывороткой в зоне инициальной флокуляции.

Ради контроля в аналогичных условиях опыта изучался истощенный иммунной сывороткой фильтрат в отношениях гипонейтральных смесей. В этом случае полного истощения испытуемого фильтрата не должно было получиться, что и обнаруживалось в последующем опыте флокуляции, ко-

торый ставился с фильтратом, подвергавшимся истощению в гипонейтральной зоне.

Примером, иллюстрирующим сказанное, может служить та же антименингококковая сыворотка, взятая в зоне гипонейтральных отношений (0,6 *см*³ и 0,4 *см*³ сыворотки + 5 *см*³ фильтрата, разведенного 1:5). Десятикратное количество указанных отношений, (6,0 *см*³ сыворотки + 50,0 *см*³ (1:5) фильтрата и 4,0 *см*³ сыворотки + 50,0 *см*³ [1:5] фильтрата) выдерживалось при температуре 37° Ц. на протяжении 24 часов. Смесь фильтровалась. Результат повторной флокуляции с недоистощенным фильтратом приводим ниже:

Антименингококковая сыворотка (сер. 4) + 5,0 *см*³ фильтрата, разведенного 1:5 и выдержанного в условиях гипонейтральных отношений (0,6 *см*³ сыворотки + 5,0 *см*³ 1:5 фильтрата).

Сыворотка . . .	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8
Фильтр.	5,0 (1:5)				
Через 40″	⊕	⊕	⊕!	⊕	⊕
Через 1 ч. 25′ .			+		

Для определения специфичности истощения и исключения возможности частичной адсорбции преципитиногена свечей ставились контрольные опыты истощения фильтратов нормальной сывороткой, которая бралась в количестве, соответствующем пробе с инициальной флокуляцией по иммунной сыворотке.

Опыты показали, что ни суточное стояние с нормальной лошадиной сывороткой, ни фильтрация через свечи не изменяют антигенных свойств фильтрата, как это видно из приводимого примера.

Десятикратное количество менингококкового фильтрата и нормальной сыворотки в отношениях, точно соответствующих инициальной флокуляции с иммунной сывороткой, выдерживалось при температуре 37° Ц 24 часа. Повторная флокуляция полностью воспроизводила первоначальный опыт, который мы имели с иммунной сывороткой.

Антименингококковая сыворотка (сер. 4) + фильтрат, выдержанный с нормалной сывороткой:

Сыворотка	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0
Фильтрат	5,0 (1 : 5)									
Через 20 м.	—	—	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕!	⊕	⊕
Через 3 ч. 20 м. . .								+		
Через 24 час. . . .	—				+	0+	0+	0+	0+	+

В целях дополнительного контроля результаты истощения определялись не только флокуляцией по Ramon'y, но и обычной кольцепреципитацией. Опыты выяснили полный параллелизм обоих методов.

В узкие пробирки разливается иммунная сыворотка в количестве 0,5 *см*³. Испытуемый фильтрат, как исходный, так и истощенный, наслаивается на сыворотку в количестве 0,5 *см*.³ Исходный фильтрат на уровне соприкасающихся поверхностей с иммунной сывороткой дает моментальное кольцо, в то время как фильтрат, истощенный иммунной сывороткой в зоне инициальной флокуляции, не дает кольцепреципитации на протяжении суток.

Фильтрат недоистощенный в условиях гипонейтральных смесей или выдержанный с нормальной лошадиной сывороткой, дает кольцепреципитацию в первом случае с задержкой в 5—10 минут, а во втором случае кольцепреципитация появляется через 2—3 минуты.

Сыворотки, исследовавшиеся по методу флокуляции с дополнительным контролем на истощение исследовались параллельно с помощью реакции фиксации алексина по Bordet-Gengou в целях выяснения взаимоотношений обеих реакций.

Реакция фиксации алексина нами ставилась по нижеследующей схеме Hammerschmidt'a.

Фиксация алексина по Hammerschmidt'y ставится в объеме $2^1/_2$ *см*³ для каждой пробы, причем все ингредиенты, входящие в реакцию, подвергаются предварительному титрованию для определения их рабочих доз.

1. *Титрование гемолитического фиксатора.* Фиксатор титруется обычным порядком в присутствии 0.25 *см*³ алексина, разведенного в десять раз. Титр определяется по предельному гемолизу через 45 м. пребывания в термостате. Рабочая доза фиксатора соответствует тройному титру его.

2. *Титрование антигена.* Берутся восходящие дозы (от 0,1 *см*³ до 1,0 *см*³) антигена неразведенного или разведенного 1 : 10; прибавляется в каждую пробирку по 0,25 *см*³ алексина, разведенного в десять раз, причем объем жидкости всюду доводится физиологическим раствором до 1,5 *см*³. Все пробы ставятся в термостат на 45 минут, после чего к ним прибавляется по 1,0 *см*³ гемолитической системы; результат регистрируется через 30 минут пребывания в термостате.

Рабочей дозой антигена считается максимальное количество его, не дающее задержки гемолиза в опыте. Если гемолиз появляется во всех дозах, для фиксации берется доза 0,5 *см*³ неразведенного фильтрата.

3. *Титрование иммунной и нормальной сывороток на самозадерживающие свойства.* Дозы сывороток (от 0,1 *см*³ до 0,5 *см*³) испытываются на самозадерживающие свойства в присутствии 0.25 *см*³ алексина, разведенного в 10 раз. Постановка опыта обычная: сыворотка + алексин + физиологический раствор до 1,5 *см*³ на 45 минут; затем к пробиркам прибавляется по 1,0 *см*³ гемолитической системы; регистрация гемолиза после 30 минут пребывания в термостате. Этот опыт ставится параллельно с титрованием антигена.

4. *Титрование алексина.* Алексин титруется в присутствии рабочей дозы антигена и нормальной сыворотки по схеме: рабочая доза антигена + рабочая доза нормальной сыворотки + возрастающие дозы алексина, разведенного в 10 раз (от 0,1 *см*³ до 0,45 *см*³ с промежутком между каждой дозой в 0 05 *см*³) + 0,85% NaCl до 1,5 *см*³; термостат на 45 минут; после чего прибавляется по 1,0 *см*³ гемолитической системы. Гемолиз регистрируется через 30 минут пребывания в термостате. Рабочей дозой алексина считается предельная доза, дающая полный гемолиз. Если гемолиз получится со всеми дозами, опыт повторяется по той же схеме, но с алексином в разведении 1 : 20.

5. *Постановка главного опыта.* Главный опыт фиксации алексина ставится с различными дозами испытуемой инактивированной сыворотки (цельной и разведенной 1 : 10) в присутствии рабочих доз остальных ингредиентов. В своих опытах мы брали испытуемую сыворотку (цельную или разведенную) в дозах от 0,1 *см*³ до 1,0 *см*³. Детали постановки видны из приводимого примера (см. ниже).

Пользуясь описанной методикой в своих опытах, мы стремились прежде всего выяснить соотношения между зоной флокуляции и фиксирующей алексин. С другой стороны, мы изучали на типовых сыворотках реакцию фиксации алексина в отношении фильтратов истощившихся в зоне инициальной флокуляции и в зоне соответствующей гипонейтральной смеси (частичное истощение).

Для иллюстрации постановки опытов приводим типовые примеры, одновременно показывающие возможность совпадения флокуляции и фиксации алексина.

Противогриппозная сыворотка лошади „Ретивый" сер. 1 дала инициальную флокуляцию с соответствующим фильтратом в отношениях 0,4 *см*³ сыворотки + 5,0 *см*³

$^1/_5$ фильтрата. Переходя к фиксации алексина, определяем посредством предварительной титрации рабочие дозы входящих в опыт ингредиентов (для данного антигена 0.05 *см*³). Соответственно входящей в опыт рабочей дозе антигена выбираем такое разведение сыворотки (в данном случае 1 : 20), которое точно отвечало бы отношениям, установленным флокуляцией.

Контроль

											NS	IS	AT	AL
Сыворотка $^1/_{20}$ . . .	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0		1,0		
Антиген .					0,05 *к. см*								0,05	
Алексин .					0,25 *к. см*			$^1/_{10}$						
Норм. сыворотка											0,5			
0,85% NaCl				до 1,5 *к. см*										
	тер	мос	тат	на	45	ми	нут							
Гемол. система				1,0 *к. см*										
	тер	мос	тат	на	30	ми	нут							
Результат	0	0	++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	0	0	0	0

Та же сыворотка + истощенный фильтрат в зоне инициальной флокуляции теряет способность фиксировать алексин, как это видно из приводимого примера.

Частичное истощение фильтрата иммунной сывороткой в зоне гипонейтральных отношений не лишало антигена свойств в присутствии сыворотки связываться с алексином, что иллюстрируется следующим примером.

Наконец для контроля нами ставились опыты фиксации алексина с фильтратом, выдержанным с нормальной лошадиной сывороткой.

В цитированном случае фильтрат, выдержанный в термостате с нормальной лошадиной сывороткой, нисколько не терял своих антигенных свойств и полностью воспроизводил р. фиксации алексина, как это видно из приводимого примера.

Как указывалось, реакция флокуляции изучалась нами в отношении различных бактерийных сывороток, причем в специальных случаях исследовался вопрос об изменении флокулирующей способности сывороток в течение иммунизации (последовательное изучение флокулирующей способности сывороток после отдельных циклов иммунизации).

Вместе с тем нами изучался вопрос об изменении флокулирующей способности сывороток по окончании иммунизации (угасание флокуляции по окончании иммунизации).

Контроль

											NS	IS	AT	AL
Сыворотка $^1/_{100}$ . .	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0		1,0		
Антиген .			0,2 к. см		$^1/_{10}$								0,2	
Алексин .			0,3 к. см		$^1/_{10}$									
Норм. сыворотка											0,5			
0,85% NaCl				до 1,5 к. см.										
	тер	мос	тат	на	45	ми	нут							
Гемол. система				1,0 к. см.										
	тер	мос	тат	на	30	ми	нут							
Результат	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Контроль

											NS	IS	AT	AL
Сыворотка $^1/_{20}$ . . .	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0		1,0		
Антиген .				0,1 к. см									0,1	
Алексин				0,3 к. см		$^1/_{10}$								
Норм. сыворотка											0,5			
0,65% NaCl				до 1,5 к. см										
		тер	мос	тат	на	45	ми	нут						
Гемол. система				1,0 к. см										
		тер	мос	тат	на	30	ми	нут						
Результат	0	0	+-	++++	++++	+++	++++	+-	++++	++++	0	0	0	0

Контроль

											NS	IS	AT	AL
Сыворотка $^1/_{20}$ . . .	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0		1,0		
Антиген				0,05 к. см									0,05	
Алексин				0,4 к. см			$^1/_{10}$							
Норм. сыворотка											0,5			
0,85% NaCl					до 1,5 к. см									
		тер	мос	тат	на	45		мин	нут					
Гемол. система					1,0 к. см									
		тер	мос	тат	на	30		мин	нут					
Результат	0	0	++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	0	0	0	0

Наконец, в специальных опытах исследовался вопрос о специфичности флокуляции (постановка флокуляции бактерийных фильтратов с заведомо неспецифическими для них сыворотками, а также с нормальной лошадиной сывороткой).

Переходим теперь к суммарному изложению протокольного материала применительно к отдельным изученным сывороткам.

III. Опыты с различными сыворотками

Менингококковая сыворотка

Характеристика сыворотки. Исследовавшиеся сыворотки получались от лошадей путем иммунизации (вначале подкожной, а затем внутривенной) убитыми и живыми культурами менингококков типа A и B. Одна лошадь иммунизировалась смешанной культурой менингоккового типа A и B, две другие иммунизировались только культурой типа B.

После цикла иммунизации кровопускание делалось на 9-й день и в специальных случаях кровь бралась на 9, 15 и 21 день по окончании иммунизации

Исследованиям подвергались как свежие сыворотки, без примеси дезинфицирующих веществ, так и консервированные хлороформом (0,5%) с давностью хранения на леднике до 2 лет.

Всего было исследовано 4 серии сывороток от лошадей „Коварный“ (сер. 3), „Покорный“ (сер. 4 и 5) и „Кобчик“ (сер. 11).

Характеристика антигена. В качестве антигена мы пользовались фильтратом трехнедельного роста менингококков (A и B) на гормональном бульоне, который готовился по нижеследующей прописи Bailey: 500 граммов бычьего сердца, мелко изрезанного, кипятится 15—20 минут в литре дестиллированной воды. К фильтрату прибавляется 10 *г* пептона и 5 *г* *NaCl*, предварительно растворенных в резервном количестве дестиллированной воды. Фильтрат вновь кипятится 5 минут. Подщелачивание N/1 раствором *Natrium carbonat.* Стерилизация дробная. Среда (богатая гормонами по Bailey дает хороший рост менингококка.

При постановке опыта флокуляции фильтрат разводился в 5 раз; иммунная же сыворотка шла в опыт неразведенной.

Результаты. По методу флокуляции было исследовано 4 серии сывороток от трех лошадей, в том числе серии 4 и 5 от лошади „Покорный", иммунизированной смешанной культурой типа A и B, и две серии, 3 и 11, от лошадей „Коварного" и „Кобчика", иммунизированных культурой B.

Во всех случаях опыт флокуляции дал положительный результат с отчетливой инициальной флокуляцией (особенно в сериях 3 и 11), которая появляется в сроки от 30 минут до 4 часов с минутами при дозах сыворотки от 0,1 *см*³ до 1,0 *см*³.

Две серии сывороток (серии 4 и 5) подвергались контрольным исследованиям по методу истощения Castellani. В зонах инициальной флокуляции и в зонах гипонейтральных смесей. Во всех случаях фильтрат, истощенный в зоне инициальной флокуляции, в последующем опыте по Ramon'y не давал флокуляции, тогда как в случаях применения фильтрата, истощавшегося сывороткой в зоне гипонейтральной флокуляции, опыт Ramon'a дал положительный результат с инициальной флокуляцией в зоне взятых отношений.

По тому же методу на истощение фильтрат был подвергнут контрольной обработке нормальной лошадиной сывороткой. Фильтрат нисколько не изменял своих флокулирующих свойств.

В трех случаях (серия 3, 4 и 5) вместо метода Ramon'a был применен метод контрольной кольцепреципитации. Результаты получились тождественные с предыдущими данными: кольцепреципитация получалась моментально при условии смешения сыворотки с исходным фильтратом; при применении недоистощенного фильтрата (гипонейтральной смеси) кольцепреципитация появлялась в слабой степени через 5 — 10 минут; кольцепреципитация не получалась совсем, когда брался фильтрат, истощенный в зоне инициальной флокуляции (продолжительность наблюдения — сутки). Фильтрат же в смеси с нормальной лошадиной сывороткой не терял своих преципитиногенных свойств.

Три серии сывороток (серия 3, 4 и 5), изученных по Ramon'y с инициальной флокуляцией при титре сывороток от 0,4 *см*³ до 1,1 *см*³, были подвергнуты изучению по методу фиксации алексина в постановке Hammerschmidt'a.

Во всех случаях реакция фиксации алексина получалась положительной с дозами сывороток от 0,01 *см*³ до 0,4 *см*³ при рабочей дозе антигена в 0,5 *см*³.

Выяснились нижеследующие количественные соотношения между зоной, фиксирующей алексин, и зоной флокуляции: в сыворотке серии 4 обнаружилось полное совпадение инициальной флокуляции с зоной фиксации алексина. Инициальная флокуляция указанной серии получалась с 0,8 *см*³ сыворотки + 5,0 фильтрата, разведенного в пять раз. (Абсолютное количество фильтрата 1,0 *см*³). Фиксация алексина получалась с 0,4 *см*³ сыворотки при антигене в 0,5 *см*³. С сыворотками серий 3, 5, 5а и 5б строгих эквивалентных отношений обнаружить не удалось.

Для контроля сыворотка сер. 5б была исследована по фиксации алексина с фильтратом, истощавшимся сывороткой в зоне инициальной флокуляции (1,1 *см*³ — 5,0 $^1/_5$ фильтрата).

В первом случае фильтрат в опыте с фиксацией алексина дал отрицательный результат, во втором же случае — частично положительный. В двух опытах фиксация алексина была поставлена с фильтратом, истощавшимся нормальной лошадиной сывороткой. Никакого влияния на алексин-фиксирующие свойства антигена обработка не оказала.

На лошади „Покорный" было произведено систематическое наблюдение за изменением флокуляции на протяжении различных циклов иммунизации. Результат получился нижеследующий:

1-й цикл иммунизации „Покорного" сер. 4 инициальн. флокуляц. с 0,8 *см*³ сывор. через 4 часа. 2-й цикл иммунизации „Покорного" сер. 5 инициальн. флокуляц. с 0,7 *см*³ сывор. через 4 часа.

Нами было прослежено изменение флокулирующих свойств сыворотки лошади „Покорного" после второго цикла иммунизации, когда кровь была взята на 9, 15 и 21 день по окончании иммунизации. Результат нижеследующий:

Сывор. „Покорного" сер. 5 (кровь взята на 9-й день); инициальн. флок. с 0,7 *см*³ сывор. через 4 ч.

Сывор. „Покорного" сер. 5а (кровь взята на 15-й день); инициальн. флок. с 0,9 *см*³ сывор. через 4 ч. 30 м.

Сывор. „Покорного" сер. 5б (кровь взята на 21-й день); инициальн. флок. с 1,1 *см*³ сывор. через 4 часа.

Наконец у лошади „Кобчик" было прослежено изменение флокулирующей способности сыворотки на протяжении иммунизации: на 50-й и 65-й день от начала иммунизации. Результат получился следующий:

Сывор. „Кобчик" на 50 день от начала иммунизации; инициальная флокуляц. с 1,1 *см*³ сывор. через 30 минут.

Сывор. „Кобчик" на 65-й день от начала иммунизации; инициальн. флокул. с 0,7 *см*³ сывор. через 30 м.

Дальнейшие повторые опыты флокуляции с указанной сывороткой, произведенные нами как по окончании цикла иммунизации, так и перед последней инъекцией бактерийных тел не изменили титра сыворотки, который остался на одной высоте для данного цикла.

Флокуляция противоменингококковой сыворотки с соответствующим фильтратом является специфической, так как ни разу не удавалось воспроизвести флокуляции ни с антитоксическими (дифтерийная и столбнячная), ни с нормальной сыворотками.

Резюме

1. Флокуляция получается закономерно при достаточно ясно выраженной диференциации инициальной флокуляции, если сыворотка берется в соответствующих дозах при разведении фильтрата в 5 раз.

2. Инициальная флокуляция соответствует „нейтральной зоне", что доказывается соответствующими опытами на отношение с последующей постановкой флокуляции (или кольцепреципитации) с фильтратом, истощенным в зоне инициальной флокуляции и в зоне гипонейтральной смеси.

3. С реакцией алексина инициальная флокуляция обнаруживает непостоянное совпадение в смысле эквивалентности алексин-фиксирующих свойств.

4. На протяжении иммунизации и по окончании обнаруживается закономерное изменение титра инициальной флокуляции (совпадающее с аналогичными изменениями алексин-фиксирующих свойств).

5. На определенной высоте иммунизации титр сыворотки остается постоянным для данного цикла иммунизации.

6. Реакция флокуляции вполне специфична.

Гриппозная сыворотка

Характеристика сыворотки. Исследовавшиеся сыворотки получены от лошадей путем длительной иммунизации (вначале подкожной, затем внутривенной) убитыми и живыми культурами палочки Pfeiffer'a). Обычно кровопускание делалось на 9-й день после цикла иммунизации и только в специальных случаях на 9-й, 15-й и 21-й день по окончании иммунизации. Сыворотки консервировались хлороформом (0,5%) и хранились в леднике. Всего было исследовано четыре серии сывороток от лошадей „Ретивый" и „Боец".

Характеристика антигена. В качестве антигена мы пользовались фильтратом трехнедельного роста палочки Pfeiffer'a на мартеновском бульоне + 5% *Extr. globulaire. Pн* бульона = 7,4. Фильтрат хранился в леднике под слоем толуола.

При постановке опытов флокуляции фильтрат разводился в 5 раз. Сыворотка шла в опыт неразведенной.

По методу флокуляции было исследовано 4 серии сывороток: три серии от лошади „Ретивый" (сер. 1; 1 а и 1 б) и одна от лошади „Боец" (сер. 2).

Во всех случаях опыты флокуляции дали положительный результат с отчетливой инициальной флокуляцией, которая появлялась в сроки от 1 ч. 35 минут до 4 часов 30 мин. при дозах сыворотки от 0,4 *см*³ до 1,0 *см*³.

Сыворотка сер. I была контрольно исследована по методу истощения по Castellani в зонах инициальной флокуляции и в зонах гипонейтральных смесей.

Фильтрат, истощенный в зоне инициальной флокуляци, в последующем опыте по Ramon'y не давал флокуляции, тогда как в случаях применения фильтрата, истощавшегося сывороткой в зоне гипонейтральных смесей, опыт Ramon'a дал положительный результат.

В контрольном опыте фильтрат был подвергнут опыту с обработкой его нормальной лошадиной сывороткой. Фильтрат нисколько не изменял своих флокулирующих свойств.

В случаях применения вместо метода Ramon'a метода контрольной кольцепреципитации, мы всюду получали тождественные результаты. Так, например, иммунная сыворотка и фильтрат при взаимодействии давали моментальное кольцо, в то время как истощенный в зоне инициальной флокуляции фильтрат совершенно терял свои преципитиногенные свойства.

Фильтрат недоистощенный (гипонейтральная смесь) давал кольцепреципитацию через 5 минут. При обработке фильтрата нормальной лошадиной сывороткой кольцепреципитация появлялась через $^1/_2$ или 1 минуту.

Три серии сыворотки (сер. 1, 1 а и 1 б), изученные по Ramon'y с инициальной флокуляцией при титре сыворотки от 0,4 *см*³ до 0,6 *см*³, были подвергнуты параллельному изучению по методу фиксации алексина в постановке Hammerschmidt'a.

Во всех случаях р. фиксация алексина получилась положительной с дозами сыворотки от 0,005 *см*³ до 0,05 *см*³ при рабочей дозе антигена в 0,05 *см*³.

Между зоной фиксации алексина и зоной инициальной флокуляции выяснились следующие количественные соотношения: в сыворотке сер. 1 и 1 б обнаружилось полное совпадение инициальной флокуляции с зоной фиксации алексина. Так, например, инициальная флокуляция гриппозной сыворотки сер. 1 получалась с 0,4 *см*³ сыворотки, а для сер. 1-б с 0.6 *см*³ сыв. при фильтрате, взятом в количестве 5,0 *см*³ разведения в пять раз. Реакция фиксации алексина отчетливо получалась с указанными сыворотками, разведенными в 20 раз для сер. 1 с 0,4 *см*³, а для сер. 1 б разведения 1 : 10 с 0,6 *см*³ при антигене 0,5. С сывороткой сер. 1 а строго эквивалентных отношений обнаружить не удалось.

Для контроля сыворотка сер. 1 была исследована по фиксации алексина с фильтратом, истощавшимся сывороткой в зоне инициальной флокуляции (0,4 *см*³ сыворотки + 5,0 $^1/_5$ фильтрата) и в зоне гипонейтральных смесей (0,05 *см*³ + 5.0 $^1/_5$ фильтрата разведения $^1/_5$).

В первом случае фильтрат в опытах фиксации алексина дал отрицательный результат, во втором же случае — частично положительный с пропорционально пониженными дозами сыворотки.

На лошади „Боец" было произведено систематическое наблюдение за изменением флокуляции на протяжении иммунизации. Результаты получились следующие:

Лошадь „Боец" после 7 инъекций иниц. флокул. с 1,0 *см*³ сывор. через 4 ч. 30 м.

Лошадь „Боец" после 10 инъекций иниц. флокул. с 0,6 *см*³ сывор. через 3 ч. 50 м.

Лошадь „Боец" после 12 инъекций иниц. флокул. с 0,4 *см*³ сывор. через 1 ч. 35 м.

Наконец у лошади „Ретивый" было прослежено изменение флокулирующей способности сыворотки по окончании иммунизации. Результат получился нижеследующий:

Лошадь „Ретивый" сер. 1 (9-дн. кров.). Иниц. флокул. с 0,4 *см*³ сывор. через 1 ч. 45 минут.

Лошадь „Ретивый" сер. 1а (15-дн. кров.). Иниц. флокул. с 0,5 *см*³ сывор. через 1 ч. 35 минут.

Лошадь „Ретивый" сер. 1б (21-дн. кров.). Иниц. флокул. с 0,6 *см*³ сывор. через 1 ч. 45 минут.

Строгая специфичность нами установлена рядом опытов как с антитоксическими (дифтерийная и столбнячная), так и с нормальной лошадиной сыворотками.

Резюме

1. Гриппозная сыворотка в смеси с соответствующим фильтратом дает закономерно флокуляцию с отчетливой диференциацией инициальной флокуляции, если сыворотка берется в соответствующих дозах, при разведении фильтрата в 5 раз.

2. Инициальная флокуляция соответствует нейтральной зоне, что подтверждается соответствующими опытами истощения с последующей постановкой флокуляции (или кольцепреципитации) с фильтратом, истощенным в зоне гипонейтральной смеси.

3 С реакцией фиксации алексина инициальная флокуляция обнаруживает полное совпадение (с двумя сериями) в смысле эквивалентности алексин-фиксирующих свойств.

4. На протяжении иммунизации и по окончании обнаруживается закономерное изменение титра инициальной флокуляции (совпадающий с аналогичным изменением алексин-фиксирующих свойств).

5. Реакция флокуляции специфична.

Мелитококковая сыворотка

Характеристика сыворотки. Исследовавшаяся сыворотка против мальтийской лихорадки получена от лошади после продолжительной иммунизации последней (вначале подкожной, затем внутривенной) смесью убитой культуры (*micr. melitensis*) и мелитина (сер. 3) и чистым мелитином (сер. 5) при кровопусканиях обычно на 9-й

день. Исследовавшаяся сыворотка консервировалась 0,5% хлороформом, давность хранения на леднике до 2 лет. Всего было исследовано две серии сывороток

Характеристика антигена. В качестве антигена мы пользовались фильтратом 30 дневного роста *Micr. melitensis* штамма 39 на мартеновском бульоне (p_H бульона = 7,0). Фильтрат хранился под слоем толуола на леднике. При постановке опыта флокуляции фильтрат не разводился, сыворотка же разводилась в пять раз.

Результаты. По методу флокуляции исследовались две серии сывороток (сер. 3 и 5) от лошади „Мальчик". Опыт флокуляции как по Dayer'y, так и по способу Ramon'a дал положительный результат с отчетливо выраженной инициальной флокуляцией, которая появлялась в сроки от 4 часов до 8 часов при дозах сыворотки от 0,1 $см^3$ до 1,0 $см^3$ разведения $^1/_5$.

Сыворотка серии 3 была контрольно исследована по методу истощения Casteilani в зоне инициальной флокуляции. Фильтрат, истощенный в зоне инициальной флокуляции, в последующем опыте по Ramon'y не давал флокуляции.

Контрольные опыты на кольцепреципитацию как с исходным фильтратом, так и с истощенным в зоне инициальной дали результаты, тождественные с методом Ramon'a.

Наши наблюдения над изменением флокулирующих свойств сыворотки после различных циклов иммунизации дали нижеследующий результат:

Сывор. лошади „Мальчик" сер. 3. Иниц. флокул. с 0,6 $см^3$ сыворот. $^1/_5$ через 4 часа.
„ „ „ сер. 5. Иниц. флокул. с 0,8 $см^3$ сыворот. $^1/_5$ через 3 часа.

Контрольные опыты с фиксацией алексина комплексом сыворотка + фильтрат, истощенный в зоне инициальной флокуляции и недоистощенный условиями гипонейтральных отношений, в виду повторяемости данных нами не ставились.

На специфичность флокуляции ставился контроль с дифтерийной и нормальной лошадиной сыворотками.

Резюме

1. Флокуляция получается закономерно с отчетливо выраженной инициальной флокуляцией при условии, если сыворотка берется в соответствующих дозах в разведении $^1/_5$. Фильтрат не разводится.
2. Реакция флокуляции специфическая.

Сибиреязвенная сыворотка

Характеристика сыворотки. Исследовавшаяся сыворотка получена была от лошади, которая подвергалась в продолжение двух месяцев иммунизации (вначале подкожной, затем внутривенной) культурой-вакциной *Bac. anthrax.* Сыворотка бралась на 9-й день, консервировалась с 0,5% хлороформа. Давность хранения сыворотки на леднике до 2 лет.

Характеристика антигена. Антигеном служил фильтрат трехнедельного роста сибиреязвенной культуры на мартеновском бульоне (p_H бульона = 7,2).

В силу того, что исследовавшаяся сыворотка обладала значительными преципитирующими свойствами (титр $^1/_{9000}$), при постановке опыта флокуляции фильтрат разводился в 100 раз. Сыворотка шла в опыт неразведенной.

Результат. По методу флокуляции была исследована одна сыворотка от лошади „Бегун" сер. 1. Опыт флокуляции дал положительный результат с отчетливо выраженной инициальной флокуляцией, которая появлялась в сроки от 1 ч. 40 м. до 2 часов.

В указанных опытах обращает на себя внимание ширина зоны помутнения, появляющаяся в дозах от 0,1 $см^3$ до 2,0 $см^3$ (с интервалами между пробирками в 0,1 $см^3$).

Специальные опыты флокуляции с фильтратом, истощавшимся в зоне инициальной флокуляции и в зоне гипонейтральной смеси, нами не ставились, точно также как не ставились опыты с фиксацией алексина по причинам, изложенным ниже.

Специфичность реакции флокуляции проверялась с противодифтерийной и нормальной лошадиной сыворотками, и, как надо было ожидать, в обоих случаях результат получился отрицательный.

Резюме

1. Преципитирующая сибиреязвенная сыворотка в смеси с соответствующим фильтратом дает флокуляцию с отчетливо выраженной инициальной флокуляцией, если сыворотка берется в соответствующих дозах при разведении фильтрата не менее чем в 100 раз.
2. Реакция флокуляции вполне специфична.

Анализ опытов и выводы

Суммарная статистика по применению флокуляции к иммунным антибактерийным сывороткам выражается в следующем: нами было исследовано 12 серий антибактерийных сывороток от 7 лошадей, иммунизированных различными культурами. Исследовавшиеся сыворотки изучались в различных фазах иммунизации, как со свежими сыворотками, так и консервированными 0,5% хлороформа с давностью хранения в леднике до 2 лет, всюду дали тожественные результаты в смысле выраженности флокуляции в зоне оптимальных отношений.

Применение флокуляции в смеси сыворотка + соответствующий фильтрат как по методу Deyer'a, так и по Ramon'y, позволяло всюду установить ее наличие. Флокулирующие свойства антибактерийных сывороток представляют закономерно и универсально выраженный феномен. При подборе количественно подходящих отношений между сывороткой и соответствующим фильтратом мы наблюдаем постоянство флокуляции, вполне равноценное феномену флокуляции, получаемому с антитоксической дифтерийной сывороткой.

Феномен флокуляции безусловно специфичен, что находит себе подтверждение в контрольных опытах флокуляции как с нормальной, так и с неспецифическими сыворотками, когда флокуляция регулярно отсутствует.

Что касается выраженности флокуляции в смысле быстроты и интенсивности ее, то последняя может варьировать в зависимости от характера сыворотки, фильтрата, а главное от количественных отношений (степени разведения сыворотки и фильтрата). Игнорирование последнего обстоятельства дает флокуляцию с характером нарастающей преципитации без зоны флокуляции.

Антибактерийные сыворотки в смеси с соответствующими фильтратами взаимодействуют более энергично, чем антитоксические сыворотки. В аналогии с антитоксическими сыворотками антибактерийные сыворотки диференцируют „инициальную флокуляцию".

По аналогии с антитоксическими сыворотками инициальная флокуляция смеси антибактерийная сыворотка + фильтрат, являясь выражением оптимальных соотношений ингредиентов, соответствует зоне их эквивалентных отношений, т. е. зоне нейтрального насыщения.

Последнее положение находит себе подтверждение в опытах истощения в зоне инициальной флокуляции с последующим контролем фильтрата по флокуляции, кольцепреципитацией и фиксацией алексина с превращением положительной реакции в отрицательную. Параллельные же опыты с фильтратом недоистощенным в зоне гипонейтральных отношений служат дополнительной иллюстрацией достоверности первой категории опытов.

Изменение титра сыворотки, наблюдаемое на протяжении иммунизации и по окончании ее, является иллюстрацией закономерности количественной характеристики, которую дает флокуляция. Титр сыворотки, точно так же как и время появления инициальной флокуляции, варьируют в зависимости как от характера, так и от иммунных свойств антибактерийной сыворотки. Инициальная флокуляция таким образом представляет закономерный феномен, позволяющий определять количественную характеристику иммунных свойств антибактерийной сыворотки, так же как инициальная флокуляция антитоксических сывороток дает количественную характеристику содержания в них *AE*.

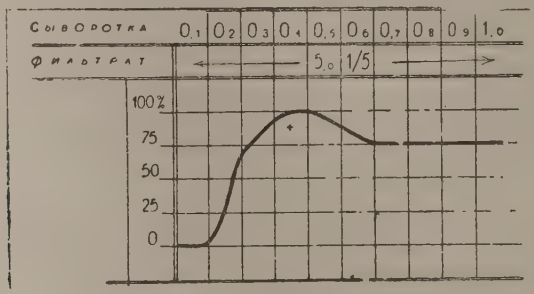
Таким образом, для получения инициальной флокуляции не только антибактерийной сыворотки, но и антитоксической существенную роль играет подбор количественных отношений, входящих в опыт ингредиентов.

Последнее обстоятельство определяет феномен зоны, или зону флокуляции по Ramon'y.

Соблюдая требования подбора количественно подходящих отношений нам, например, удалось воспроизвести преципитацию с инициальной флокуляцией с сывороткой, полученной от кролика, иммунизированного нормальной лошадиной сывороткой. Кольцепреципитация с положительным результатом получалась при разведении сыворотки в 40 тысяч раз. При постановке опыта флокуляции по схеме Deyer'a иммунная сыворотка разводилась в 10 раз, антиген в 1000 раз. При этих условиях инициальная флокуляция получалась через 1 час в следующих отношениях: 2,0 *см*³ иммунной сывор., разведенной 10 раз + 1,0 антигена, разведенного в 1000 раз. При переложении полученных результатов на метод Ramon'a иммунная сыворотка разводилась в 5 раз, антиген в 500 раз. Инициальная флокуляция, которая в обоих случаях регистрировалась с достаточной отчетливостью, получалась через 2 ч. 10 м. в отношениях: 1,8 *см*³ сыворотки разведенной в 5 раз и 1,2 *см*³ антигена, разведенного $^1/_{500}$ раз.

Гриппозная сыворотка сер. 1 + 5,0 фильтрата разведен. 1 : 5

Кривая 1



Говоря о зоне флокуляции и о количественных отношениях, входящих в опыт ингредиентов, мы вынуждены коснуться правил Michaelis'a и Fleischmann'a. По исследованиям указанных авторов выяснилось, что „при данных количествах преципитиногена (фильтрата) количество преципитата увеличивается вместе с увеличением преципитина". В наших опытах (см. любую флокуляцию) преципитин, при постоянном объеме приципитиногена (фильтрата) возрастает от 0,1 *см*³ до 1,0 *см*³. Наибольшее же количество преципитата мы наблюдаем только в зоне оптимальных отношений (инициальной флокуляции) и в двух-трех пробирках, сопредельных с инициальной флокуляцией. В остальных же пробирках мы имеем только лишь незначительную опалесценцию.

Вывод авторов очевидно построен на опытах преципитации антигена с антитеном без учета количественных отношений. В этом случае, как мы указывали несколько выше, не трудно получить флокуляцию типа нарастающей преципитации, исключающую возможность регистрировать зону помутнения или зону флокуляции.

Второе правило названных авторов сводится к следующему: „при данном количестве преципитина (сыворотки) количество преципитина по мере прибавления преципитиногена вначале повышается, затем падает и при определенном избытке преципитиногена приближается к 0 — это и есть феномен зоны".

Феномен зоны, получаемый от прибавления к постоянному объему сыворотки все увеличивающихся доз преципитиногена (фильтрата), есть

не что иное, как зона флокуляции по Ramon'y, которая воспроизводится при совершенно обратных отношениях, входящих в опыт ингредиентов. Методика Ramon'a предусматривает постоянную величину фильтрата (преципитиногена) и переменную величину сыворотки (преципитина).

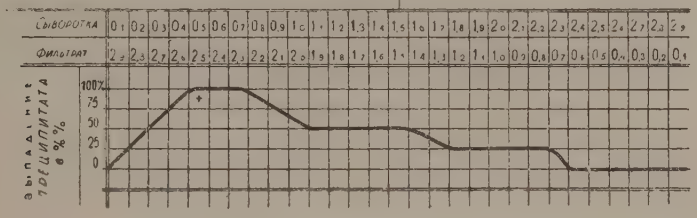
Зону флокуляции по Ramon'y графически можно представить в следующем виде (см. стр. 16, крив. 1).

Инициальная флокуляция приводимой сыворотки выражается в следующих отношениях: 0,4 $см^3$ сыворотки — 5 $см^3$ фильтрата, разведенного в пять раз.

Тот же феномен зоны (или зона флокуляции по Ramon'y) с достаточной отчетливостью воспроизводится в постановке опыта флокуляции по схеме Deyer'a, где участвующие величины (сыворотка и фильтрат) являются переменными.

Для иллюстрации приводим пример флокуляции мелитококковой сыворотки сер. 3 (в разведении 1:5) — фильтрат. Инициальная флокуляция названной сыворотки выражается в следующих отношениях: 0,5 $см^3$ ($^1/_5$) сыворотки + 2,5 $см^3$ фильтрата.

Кривая 2



Из только что сказанного становится совершенно очевидным, что для воспроизведения феномена зоны вовсе не необходимо, как указывают авторы, наличие постоянной величины для преципитина и переменной для преципитиногена.

Вывод авторов построен на неправильной предпосылке: изменяя в своем опыте количество преципитиногена, Fleischmann, Michaelis создали условия для различных количественных отношений между сывороткой и фильтратом, что имеет решающее значение не только для получения преципитации, но и для получения кривой нарастания и падения ее. Высшей точкой кривой очевидно является оптимум, в котором произошло полное насыщение взаимодействующих элементов.

Сравнительная характеристика инициальной флокуляции антитоксических и антибактерийных сывороток в смысле условий их воспроизведения сводится к следующему: как в том, так и в другом случае для воспроизведения зоны помутнения с инициальной флокуляцией необходимым условием является подбор количественных отношений как сыворотки, так и фильтрата. В отношении антитоксических сывороток мы прибегаем к разведению сыворотки, во втором же случае обычно необходимым условием является разведение фильтрата. При этом степень разведения фильтрата находится в прямой зависимости от характера сыворотки.

В ряде параллельных опытов флокуляции и фиксации алексина антибактерийных сывороток (менингококковая сер. 4 и гриппозная сер. 1 и 1а) обнаруживается совпадение между зоной инициальной флокуляции и алексин-фиксирующими дозами сыворотки. Как в том, так и в другом случае количество антитела, вступающего в связь с антигеном, отвечает их эквивалентным отношениям. Положение однако не обязательно, так как в остальных опытах установить совпадение между зоной инициальной

флокуляции и алексин-фиксирующими дозами сыворотки не удается. В отношении фиксации алексина нам удалось установить, что фильтрат, истощенный в зоне инициальной флокуляции, теряет свои антигенные свойства и флокуляция извлекает из сыворотки его сенсибилизины.

В заключение можно притти к следующему основному выводу: имеются совершенно достоверные предпосылки к тому, чтобы инициальная флокуляция была использована для относительной характеристики иммунных свойств антибактерийных сывороток.

Метод флокуляции по своему значению вряд ли уступает общепринятым способам определения антибактерийных свойств сывороток с помощью агглютинации или фиксации алексина, выгодно отличаясь от них простотой и четкостью результатов.

Проблема определения свойств антибактерийных сывороток методом флокуляции должна быть поставлена в порядок дня для соответствующего лабораторного изучения и клинической проверки.

ЛИТЕРАТУРА

1. R. Kraus. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. — S. 1141, 1929. 2. Ramon. Annales Pasteur, 1923.— 3. Уэлс. Химия иммунитета.-- 4. Здродовский. Труды Микробиологического ин-та в Баку,— 1924 г., т. I. 5. Zdrodowski et Helapine, Annales Pasteur, 1928.— 6. M. Nicolle, Cesari et Debains. Annales Pasteur, 1920.— 7. Халяпина и Асриева. Микробиологический журнал, 1929 г.

Из Эпидемиологического отдела Бактериол. ин-та им. Пастера (Ленинград)

Серологические наблюдения над привитыми дивакциной (тиф + паратиф B) подкожным и энтеральным способом

Л. И. Будаков, Н. Н. Романенко, К. Н. Токаревич

В январе-марте 1931 года, в виду вспыхнувшей в районе А. эпидемии брюшного тифа, местное население (около 12 000 человек) было проиммунизировано дивакциной.

Целый ряд внешних обстоятельств заставил руководителей противоэпидемической организации применить для прививок три вида дивакцины: 1) обычную дивакцину, содержащую в 1,0 $см^3$ 1 миллиард микробных тел брюшного тифа и 500 миллионов микробных тел паратифа *B*; 2) формализированную дивакцину (анавакцина); 3) дивакцину в виде таблеток с какао, для употребления *per os*, причем каждая таблетка содержала 100 миллиардов микробных тел, из которых $^2/_3$ брюшного тифа и $^1/_3$ паратифа *B*.

К I IV 1931 года дивакциной в районе А. было привито 7300 человек, анадивакциной — 526 человек и энтеровакциной — 3964 человека. При прививках удалось избежать резкой разницы в возрастных, половых и социально-бытовых признаках привитых тем или иным видом вакцины; исключение представляет лишь энтеровакцина, которой в большинстве были иммунизированы дети.

Таблетки для приема *per os* раздавались врачами поголовно всем, за исключением грудных детей, согласно заранее составленным спискам, между 6 и 7 $^1/_2$ часами утра, до выхода населения на работу. Огромное большинство принимало таблетки безусловно натощак и на глазах у раздававшего их врача.

Курс вакцинации состоял из трех таблеток (ежедневно в течение 3 дней по 1 таблетке) без различия возраста. Для маленьких детей таблетки предварительно размельчались и давались разведенными в воде. Дети дошкольного возраста охотно принимали таблетки, благодаря вкусу шоколада.

Реакции на подобную прививку, как правило, не было никакой и лишь в единичных случаях отмечались понос, общее недомогание и в виде совсем редкого исключения — жалобы на повышенную температуру. Термометрия ни до ни после данного вида прививок не производилась.

Что касается субкутанных методов, то здесь дозировка вариировалась в зависимости от возраста прививаемого, от силы реакции (критерием служила температурная реакция) и от кратности прививок (при иммунизации анадивакциной инъекции производились трехкратно и отчасти двукратно, с увеличенной дозировкой на каждую инъекцию).

Дозировка дивакцины для взрослых была следующей: 0,25 — 0,5 — 1,0 = 1,75; дозировка анавакцины для взрослых при трехкратной инъекции была: 0,5 — 1,0 — 1,5 = 3,0; при двукратной — 1,0 — 2,0 = 3,0 $см^3$.

Для детского населения и лиц физически значительно ослабленных приводимая дозировка соответственно уменьшалась.

Осмотр и термометрия группы в 800 человек привитых ди- и анадивакциной через 6 часов и через сутки выявляла относительно большой про-

цент средней тяжести общих реакций у привитых дивакциной (около 40) и почти полное отсутствие таковых у привитых анадивакциной; с другой стороны нельзя не упомянуть о некоторой болезненности в момент введения анадивакцины и о более частых (4 на 526 человек) случаев обморока у привитых ею спустя несколько минут после инъекции, чем у привитых дивакциной (2 случая на 7300 человек).

Отсутствие единого взгляда на приобретаемый путем субкутанной и *per os*'ной вакцинации иммунитет, о котором большинство авторов судит по опытам над лабораторными животными, отсутствие исчерпывающих данных о зависимости между антигенными качествами вакцины и ее эпидемиологической эффективностью (которая трудно поддается учету вследствие изменчивости местного санитарно-эпидемиологического *status'a*) побудили нас проследить нарастание агглютининов в крови у привитого населения, пользуясь этим методом как индикатором на антигенность примененных нами вакцин. Кроме того, так как применявшиеся до сего времени вакцины тифозно-паратифозной группы обладали, как правило, высокой реактивностью, проведение сравнительной оценки антигенных свойств ареактивной вакцины (анавакцины) по сравнению с общепринятой представлялось практически важным.

Наконец, неясность в вопросе о выработке иммунитета при энтеральной вакцинации против тифа также представляло интерес и заставляло включать в группу обследуемых и контингент подвергнутых *per os*'ной иммунизации.

Количество проверенных нами серологически лиц равно 680 человекам. Это общее число слагается из: 1) иммунизированных дивакциной (202 человека), 2) анадивакциной (162 человека), 3) энтеродивакциной (207 чел.) и 4) контрольной группы (неиммунизированные) — 109 человек.

Не имея возможности проверить у всех обследуемых агглютинационный титр перед прививками и учитывая высокую пораженность р-на А. брюшным тифом, скрытые формы которого, а также и высокий процент переболевших и ускользнувших от регистрации, могли искусственно повысить наличие положительных реакций агглютинации, мы в качестве контрольной группы выбрали население заведомо наиболее пораженных жилищ.

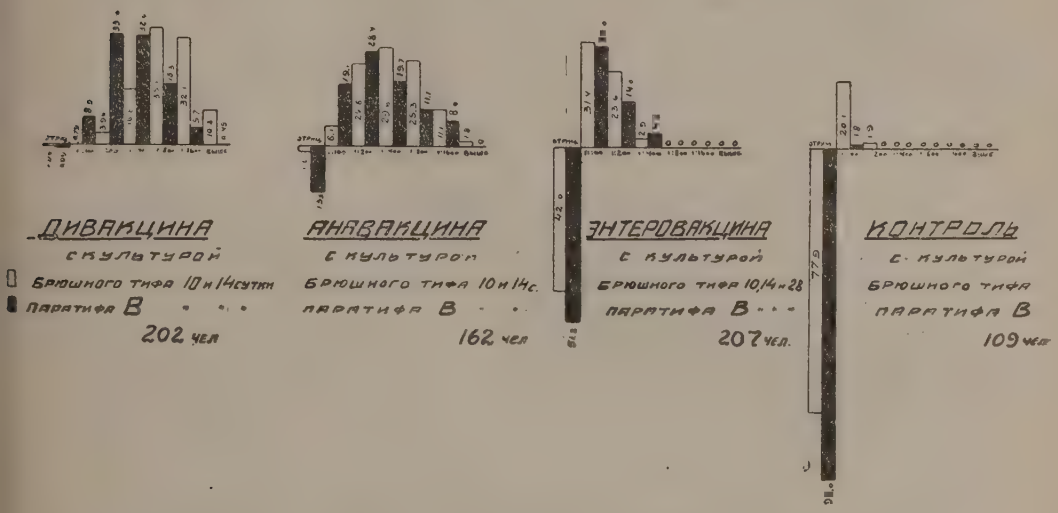
Возрастной, половой и национальный состав обследованных представлен в следующей таблице:

Возраст	Дивакцина	Анадивакцина	Энтеродивакцина	Контроль
До 10 лет	12	—	16	—
11 — 15	33	2	29	5
16 — 20	15	23	25	38
21 — 30	24	39	21	21
31 — 40	24	20	25	8
41 — 50	26	38	36	15
51 — 60	52	31	36	14
61 — 70	14	8	17	7
Старше	2	1	2	1
	202	162	207	109
Мужчин	59	67	91	38
Женщин	143	95	116	71
Национальность	Великороссы Малороссы Татары	Финны Великороссы Малороссы	Великороссы Малороссы Башкиры Татары	Великороссы Малороссы

Кровь бралась нами пункцией локтевой вены на 10-й и 14-й дни после последней прививки; у некоторого количества подвергнутых энтеровакцинации кровь была взята также и на 28-й день.

Лабораторная обработка материала производилась в тот же или, наиболее часто, на другой день после взятия материала. Реакция агглютинации ставилась с живыми суточными культурами тифа и паратифа *B*. Агглютинационная способность штаммов проверялась время от времени агглютинирующей сывороткой.

ДАННЫЕ СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОВЕРКИ ВАКЦИНИРОВАННЫХ ДИВАКЦИНОЙ В. А. — 1931 г. (тиф и паратиф в %%)



Как видно из приведенной диаграммы, наибольшее количество высоких агглютинационных титров дали привитые дивакциной, несмотря на то, что количество введенного антигена в дивакцине (3 прививки) меньше на 33%, чем в анавакцине.

Количество отрицательных реакций с культурой брюшного тифа для дивакцины равно 0,49%, а для анавакцины 1,2%. Соответственно с культурой паратифа *B* — 0,99 и 13,5%.

Деля условно агглютинационные титры на 2 половины (от 0 до $\frac{1}{400}$ и от $\frac{1}{800}$ и выше), мы наблюдаем существенную разницу между результатами у вакцинированных ди- и анавакциной: в то время как у первой группы высокие титры с культурой брюшного тифа резко превалируют (78,2%), во второй группе эти же титры составляют меньше половины случаев (38,2%). Примерно те же отношения получались и с культурой паратифа *B*.

Таким образом, как показывает примененный индикатор, способ приготовления вакцины отражается на антигенном аппарате ее.

Далее, обращают на себя внимание более высокие титры с культурой брюшного тифа по сравнению с культурой паратифа *B* (для обеих вакцин), что вероятно стоит в связи с количеством микробных тел.

Переходя к оценке результатов у вакцинированных *per os*, следует отметить высокий процент отрицательных результатов: 42,0% с культурой

брюшного тифа и 51,2% с культурой паратифа *B*. Кроме того титр агглютинации, сам по себе более низкий, чем при субкутанных способах, не поднимается выше $\frac{1}{400}$ даже на 28-й день после последней прививки. Различия в высоте агглютинационных титров с культурой тифа и паратифа *B* весьма сглажены по сравнению с первыми двумя группами. Кроме того, как видно из той же диаграммы, несмотря на нарочито выбранный контроль, агглютинационные титры энтеровакцинированных все же ясно превосходят контрольную группу, давшую наивысший титр с культурой брюшного тифа $\frac{1}{200}$, а с культурой паратифа *B* 1:100. Наконец следует упомянуть об отсутствии нарастания титра на 14-й и 28-й день по сравнению с 10-м днем.

Изложенное позволяет нам сделать следующие выводы:

1. Не оценивая значимость того или иного из примененных нами методов, что требует дальнейшего эпидемиологического наблюдения над эффективностью прививок, мы констатируем, что наиболее выраженными антигенными свойствами обладает дивакцина, в несколько меньшей степени — анавакцина.

2. При *per os*'ной вакцинации наблюдается слабое накопление агглютининов в крови.

3. Наличие в периферической крови свыше чем в 50% агглютининов у вакцинированных энтерально дает основание полагать у них и приобретение гуморального иммунитета.

4. Представляется желательным, для суждения о длительности иммунитета привитых, проверить напряженность агглютинационного титра того же контингента спустя некоторое время и проследить за эпидемиологической эффективностью привитых.

Из Отдела медицинской бактериологии Гос. института экспериментальной медицины и Отд. бактериологии Центр. научно-исследовательского акушерско-гинекологического института.

Течение инфекционного процесса при ожоговой травме

(Экспериментальное изучение механизма послеожоговой скарлатины)

А. А. Смородинцев и Е. Ф. Тогунова.

Весьма частым осложнением тяжелых ожогов у детей является заболевание, протекающее как типичная скарлатина.

Обычно, через 2—3 дня после ожога, вокруг места ожоговой раны появляется экзантема, быстро распространяющаяся по всему телу, с выраженным характером скарлатинозной сыпи. За несколько часов до начала высыпания температура достигает высоких цифр, язык становится малиновым, в зеве — катаральная ангина. Дальнейшее течение вполне типично для скарлатины и не вызывает никакого сомнения у клиницистов в диагнозе заболевания.

По данным некоторых больниц это осложнение имеет место почти в 20% всех ожогов.

Эпидемиология и предположение о патогенезе послеожоговой скарлатины отражены в работах Бычковой и Алексеевой и особенно Минкевича, Заевой и Константиновой[1].

Основные наблюдения последних авторов, подкрепленные бактериологическими и клиническими данными, можно свести к следующему.

В подавляющем большинстве изученных случаев послеожоговой скарлатины исключалась возможность заражения от других скарлатинозных больных. Заболевание наступало вскоре же после ожоговой травмы, обычно на 2—3 сутки после нее. Сравнительные бактериологические исследования зева и жидкости неповрежденного ожогового пузыря позволили предположить существование связи между нахождением гемолитического стрептококка в зеве и в жидкости ожогового пузыря, с одной стороны, и возникновением послеожоговой скарлатины, с другой. У всех детей, заболевших послеожоговой скарлатиной, еще до развития синдрома скарлатины, гемолитический стрептококк определялся как в зеве, так и в жидкости ожогового пузыря. В ожоговой ране гемолитический стрептококк, высокой вирулентности и токсигенности, мог быть обнаружен еще за 1—4 дня до развития симптомов скарлатины. Наоборот, при отсутствии гемолитического стрептококка в зеве и в ожоговом пузыре не отмечалось развития скарлатины, вне зависимости от тяжести или обширности ожоговой травмы, т. е. неспецифической интоксикации.

Основываясь на этих наблюдениях, авторы высказали предположение, что в патогенезе послеожоговой скарлатины лежит аутоинфекция гемолитическим стрептококком, заносимым гематогенным путем, в результате ожоговой травмы, в полость ожогового пузыря. Здесь создаются благоприятные условия для его быстрого размно-

[1] Микроб. журн., т. XI, вып. 2. 1930.

жения и последующей специфической интоксикации организма обожженного субъекта.

С целью предупреждения возникновения послеожоговой скарлатины Минкевич особенно рекомендовал внутримышечное введение антитоксической скарлатинозной сыворотки (до 4000 единиц) с местным применением стрептококкового антивируса в зеве. Автор имел при этом (в 3 случаях из 4) выпадение послеожоговой скарлатины при наличии гемолитического стрептококка и в зеве и в жидкости ожогового пузыря. Хотя стрептококк не исчезал из пузыря и после введения антитоксической сыворотки, все же синдром скарлатины уже не проявился у этих детей. При этом превентивное действие сыворотки создавало более благоприятное течение и самой ожоговой раны.

Весьма тесно связан с содержанием затронутых вопросов и механизм возникновения дифтерийного заболевания ран. И здесь эмпирическая мысль предполагает возможность аутоинфекции, путем забрасывания возбудителя гематогенным путем из района его постоянного местопребывания (зев носителя) в область раны. Однако в решении подобных вопросов чисто эмпирический опыт, хотя бы и подкрепленный вескими эпидемиологическими или бактериологическими данными, не имеет должной убедительности, так как лишен доказательности целеустремленного эксперимента.

Высокий теоретический интерес и насущное практическое значение затронутой проблемы ставят в виду этого на очередь вопрос о наиболее полном расшифровании таковой в условиях экспериментального опыта.

На этот путь мы и вступили под руководством О. О. Гартоха, поставив себе на разрешение следующие вопросы:

1. Проследить судьбу поврежденной ожоговой травмой ткани в условиях общей экспериментальной стрептококковой инфекции, сопряженной со стадией бактериэмии, с одной стороны, и в условиях угасания, т. е. латентного состояния той же инфекции, — с другой.

2. В случае возможности создания термической травмой местного кожного стрептококкового очага, проследить взаимоотношения между местным инфектом и общей инфекцией с особым учетом тенденции к генерализации со стороны местного очага.

Методика работы.

Все нижеприведенные опыты были проделаны со слабо вирулентной для белых мышей культурой септического стрептококка (*Strept. haem.* 33), дававшего при внутривенном введении 0,5 *см*³ 20 ч. бульонной культуры смерть мыши на 3 — 4 день. Более низкие концентрации уже не били мышей, хотя полное исчезновение стрептококков из внутренних органов при введении животному $^1/_{10}$ — $^1/_{100}$ смертельной дозы происходило не раньше 48—72 часов.

Для нанесения мыши ожоговой травмы постоянной силы (2-й степени) мы пользовались следующей методикой. После тщательного выстригания шерсти на участке спины, граничащей с хвостовой частью, диаметром в $1^1/_2$ *см*, и тщательного депилирования всей выстриженной поверхности сернистым барием мышь прикрывалась сверху куском плотной бязи, с отверстием, соответствующим размерам предполагаемого ожога. Животное фиксировалось захватыванием шеи и корня хвоста через бязь, несколько сгибалось вентрально для лучшего натяжения кожи и подносилось на 4 — 5 секунд к струе текучего пара, выходившей из узкой стеклянной трубочки, вставленной в колбу с кипящей в ней водой.

В первые же секунды после ожога отмечалось образование резко контурированного пузыря на всей поверхности, бывшей в контакте с паром. Пузырь у контрольных мышей заживал через 5 — 8 дней, с образованием нежной корочки. Обычно ожог производился через 2 — 3 минуты после внутривенного введения тех или других разведений стрептококка. В некоторых опытах он предшествовал заражению на 30 минут.

Работа шла на взрослых самцах одинакового веса и выплода. Вскрытие павших

или убитых эфиром мышей выполнялось в таком порядке. Поверхность ожога или чистый депилированный участок (контроли) повторно обливалась спиртом и дезинфицировалась им не менее 5 минут. Затем кожа вырезалась ножницами, мелко крошилась в стерильную ступку и растиралась до кашицеобразной консистенции, с последующим посевом материала на кровяной агар. После этого мышь фиксировалась булавками в положении на спине, внутренние органы (селезенка, печень, почка) извлекались для растирания в ступках и засева на кровяном агаре. Одновременно сеялась и кровь из сердца.

Чашки изучались после 48 час. термостатного пребывания, с приближенным подсчитыванием числа выросших колоний.

Изложение фактического материала

Основной вопрос, подлежавший изучению, заключался в выяснении влияния ожоговой травмы на течение общего инфекционного процесса и изучения роли создаваемого при этом местного очага (поврежденные ожогом ткани в районе ожогового пузыря) на развитие общего процесса.

В качестве ориентировочного опыта, для учета минимальной смертельной дозы стрептококка, бьющей обожженных мышей, было проделано следующее.

Разведения бульонной культуры в количестве $^1/_{10}$ — $^1/_{50}$ — $^1/_{150}$ — $^1/_{450}$ — $^1/_{1000}$ смертельной дозы для здоровых мышей вводятся внутривенно белым мышам, причем на каждое разведение берется три мыши. Двум из них наносится ожог спины, одна оставляется для контроля. Через 48 — 96 часов 9 обожженных мышей (за исключением одной, получившей $^1/_{1000}$ смертельной дозы) пали при явлениях общего стрептококкового сепсиса. Все контроли остались живы.

Взятые у павших мышей для посева внутренние органы и особенно растертая до кашицеобразной консинстенции обожженная кожа выявили на чашках огромные количества стрептококка.

Внутренняя поверхность обожженной кожи имела гнойный вид и уже в мазках из отделяемого раны позволяла определить большое накопление здесь стрептококка.

Таким образом, ожоговая травма вызывает весьма резкие изменения в сопротивляемости организма животного (белой мыши) к стрептококковой инфекции, что демонстрируется возможностью вызвать смертельный процесс относительно ничтожными дозами инфекционного начала (^{1} $_{1000}$ часть смертельной дозы для нормальной мыши).

Для изучения механизма происходящих при этом явлений представлялось весьма важным выяснить в первую очередь картину развития местного процесса в области ожоговой раны и учесть роль его в общем септическом процессе. Для этого серия мышей заражалась внутривенно $^1/_{250}$ смертельной дозы культуры стрептококка. Половине зараженных мышей (10 шт.) наносился непосредственно после введения культуры ожог, другая половина оставлена для контроля. Через 4, 8, 24, 48 и 72 часа убивалось по две опытных и контрольных мыши, с последующим бактериологическим изучением кожи и внутренних органов. Результаты опыта приведены в табл. 1.

Отмирание стрептококка у контрольных мышей, зараженных $^1/_{250}$ D.M.L., начиналось уже в первые часы и завершалось полностью через 24 часа. Кровь освобождалась целиком уже к 8 часам. Кожа всюду стерильна. Мыши, получившие ожог, вели себя совершенно иначе.

В первые моменты наблюдения (4 ч. и 8 ч.) имело место постепенное уменьшение количества стрептококка во внутренних органах, хотя и отставшее от контролей.

Через 24 часа внутренние органы мышей содержали лишь единичных стрептококков. Общий процесс имел таким образом четкую тенденцию к угасанию.

Табл. 1

Мыши, убитые через:	№№ мышей	Опытн. мыши с ожогом. Высев из: Кожи	Крови сердца	Селезенки	Печени	Почки	№№ мышей	Контроль. Высев из: Кожи	Крови сердца	Селезенки	Печени	Почки
4 ч.	1	—	4	##	+	—	11	—	5	42	16	10
	2	—	—	##	##	+	12	—	—	+	+	3
8 ч.	3	+	—	##	+	—	13	—	—	—	15	10
	4	##	—	+	+	12	14	—	—	—	+	—
24 ч.	5	##	—	29	—	—	15	—	—	—	—	—
	6	##	—	11	44	—	16	—	—	8	—	—
48 ч.	7	##	##	##	##	##	17	—	—	—	—	—
	8	##	+	##	##	78	18	—	—	—	—	—
72 ч.	9	##	##	##	##	##	19	—	—	—	—	—
	10	##	##	##	##	##	20	—	—	—	—	—

Цифры: = количество сосчитанных стрептококковых колоний.
Обозначения: + = 100 — 500 колоний стрептококка, ## = свыше 500 колоний стрептококка, ## = сливной рост.

Параллельные исследования обожженной кожи показали однако, что уже через 8 часов там началось размножение стрептококка, достигнувшее к 24 ч. весьма высоких концентраций. В очевидной связи с этим фактом через 48 часов высевы из внутренних органов обожженных мышей дают резкое количественное нарастание стрептококка и являют картину быстро развивающегося септического процесса. К концу третьих суток оставшиеся две обожженные мыши были тяжело больны и показали, по вскрытии, наводнение их внутренних органов стрептококком.

Повторный опыт с большей концентрацией стрептококка ($^1/_{50}$ смерт. дозы) дал такие же результаты. Правда, в этом случае освобождение внутренних органов обожженных мышей от введенной культуры протекало, как и нужно было ожидать, более медленно и не успевало достаточно закончиться к тому моменту, когда количественное нарастание стрептококков в ожоговом пузыре меняло коренным образом динамику общей инфекции в сторону ее генерализации.

Следующий опыт имел задачей выявить еще более дифференцированно взаимоотношения между местным процессом и общим, путем подбора различных дозировок микроба.

40 мышей получают внутривенно $^1/_{50}$, $^1/_{150}$, $^1/_{450}$, $^1/_{1350}$, $^1/_{5000}$ смертельной дозы. На каждую дозу берутся 8 мышей. Половина мышей каждой серии подвергается ожогу за 30′ до заражения. Другая половина служит контролем.

Обожженные и контрольные мыши делятся на две равные группы: одна убивается через 48 часов, с высевами из внутренних органов и кожи на кровяной агар, другая группа прослеживается „на выживание", с последующим вскрытием павших мышей. Результаты приведены в таблице 2.

Табл. 2

Введено: D. L. M.	Мыши убиты через 48 часов												Оставлено на выживание			
	Опытные мыши с ожогом. Высевы из						Контрольные. Высев из									
	№№ мышей	Кожи	Крови сердца	Селезенки	Печени	Почки	№№ мышей	Кожи	Крови сердца	Селезенки	Печени	Почки	№№ мышей	Ожог	№№ мышей	Контроль
1/50	1	##	+	##	##	+	11	—	—	##	+	—	21	†4д.	31	ж
	2	##	60	##	##	22	12	—	—	2	—	—	22	†4д.	32	ж
1/150	3	##	14	##	+	4	13	—	—	18	4	—	23	†3д.	33	ж
	4	##	2	##	##	28	14	—	—	+	11	—	24	†5д.	34	ж
1/450	5	##	—	21	+	—	15	—	—	31	—	—	25	†6д.	35	ж
	6	##	4	+	30	—	16	—	—	—	—	—	26	†5д.	36	ж
1/1350	7	##	—	—	—	—	17	—	—	—	—	—	27	†5д.	37	ж
	8	##	—	—	—	—	18	—	—	—	—	—	28	ж	38	ж
1/4000	9	##	—	—	—	—	19	—	—	—	—	—	29	ж	39	ж
	10	—	—	—	—	—	20	—	—	—	—	—	30	ж	40	ж

Обозначения как в табл. 1.
†4д. — смерть на 4 день, ж — мышь выживает.

Следует отметить, что у обожженных мышей, по мере уменьшения введенной дозы, все отчетливее выступает на первый план местный процесс, идущий в количественном отношении, по содержанию здесь стрептококка, далеко впереди других органов.

В результате бурного размножения стрептококка в коже, несмотря на относительное (возрастающее с уменьшением дозы) очищение от микробов внутренних органов, происходит раздвигание местного процесса, с постепенным наводнением всего организма и быстрым обострением уже затихшего было общего процесса. Об этом свидетельствует смерть мышей, оставленных на выживание (правая половина табл.). Правда, не всегда достаточное развитие местного процесса равносильно роковому для организма концу. Как раз наиболее малые дозы, дающие быстрое самоочищение со стороны внутренних органов, но оседающие в то же время и создающие местный очаг в коже, не вели закономерно к явлениям генерализации (мыши 28, 29, 30), каковая была свойственна средним и массивным дозам (мыши 21—27). Это наблюдение лишний раз подтверждает, что тенденция к инвазии стрептококка из местного ожогового очага в общий ток крови отражает лишь определенную степень нарушения иммунобиологического равновесия. Если силы организма не слишком подорваны как самой ожоговой травмой, так

и предшествующим инфекционным процессом, то развитие местного процесса может и не предрешать прогрессирующего характера инфекции.

При больших концентрациях введенной культуры процесс очищения органов и крови от массивных доз инфекционного начала идет у ослабленных ожогом мышей очень вяло (мыши 1 — 4) и не позволяет потому установить с такой же точностью момент перелома в сторону развития общего сепсиса.

Важно подчеркнуть, что *во всех представленных опытах основным очагом размножения стрептококка являются поврежденные ткани в районе ожога. Из этого „резервуара" в известный момент почти закономерно начинается забрасывание микроба во внутренние органы, независимо от того, освободились ли они к тому времени от стрептококка или нет.*

Четвертый опыт имел задачей изучить возможность оседания в ожоговой ране стрептококка в том случае, когда микроб, фиксированный во внутренних органах, должен проделать достаточно длинный путь из района своего оседания (гематогенная переброска).

Изучение вопроса о возможности перехода микроба гематогенным путем из отдаленных участков (селезенка, печень), с фиксацией на обожженной коже и последующей генерализацией местного процесса, было особенно интересным с точки зрения приближения подобной постановки опыта к реальным условиям возникновения послеожоговой скарлатины или раневой дифтерии, где предполагаемый возбудитель локализован до ожога далеко за пределами его (зев).

Стрептококковая культура в количестве $^1/_{10}$, $^1/_{50}$, $^1/_{250}$ смертельной дозы вводилась 3 группам белых мышей, по 8 шт. в каждой.

Через 1, 2, 4 и 6 дней после заражения бралась одна мышь из каждой группы для ожога. Все эти мыши убивались через сутки после ожога, вместе с соответствующими им (по введенной дозе) контролями. Обычные высевы из кожи и внутренних органов. Результаты изложены в табл. 3.

Таким образом, у значительной части опытных мышей удавалось вызвать развитие в коже инфекционного процесса, если к моменту ожога в органах такой мыши еще находились жизнеспособные стрептококки (не позднее 96 часов). Нанесение ожоговой травмы влекло за собою оседание микробов в области ожога даже у животных, уже находившихся на границе полного освобождения от введенных стрептококков.

Тем самым с достаточной убедительностью подтверждается возможность „перескакивания" микробов из отдаленных участков в район обожженной кожи.

В нашем опыте, на 9 опытных мышей, где во внутренних органах можно было ожидать наличие жизнеспособных микроорганизмов, фиксация стрептококка в коже имела место 5 раз. Из них при $^1/_{10}$ смертельной дозы — 3 р. (100%), $^1/_{50}$ — 2 р. (66%) и $^1/_{250}$ — 0 р. (0%). Очевидна таким образом связь с концентрацией инфекционного начала во внутренних органах, *id est* с иммунобиологическим состоянием, которые в наших условиях зависили в значительной степени от количества введенных данной мыши стрептококков.

Можно предположить, что под влиянием ожоговой травмы парализуется или ослабляется стойкость того барьера, с помощью которого организм противодействует выхождению микробов из внутренних органов в кровяное русло.

Для оседания в области ожога с последующим развитием местной инфекции требуется, повидимому, достаточно большая концентрация микроба в крови.

Поэтому возникновение стрептококкового очага в коже и наблюдалось более закономерно у мышей зараженных массивными дозами культуры.

Табл. 3

Промежуток времени между заражением и ожогом	Введено *D. L. M.*	№№ мышей	Опытные мыши с ожогом. Высев из: Кожи	Крови сердца	Селезенки	Печени	Почки	№№ мышей	Контрольные. Высев из: Кожи	Крови сердца	Селезенки	Печени	Почки
24 ч.	1/10	1	++	18	+	+	19	13	—	—	+	+	+
	1/50	2	+	40	++	+	—	14	—	—	+	+	—
	1/250	3	—	—	+	+	8	15	—	—	16	+	—
48 ч.	1/10	4	++	+	++	+	31	16	—	—	48	14	—
	1/50	5	++	—	+	+	—	17	—	—	8	2	—
	1/250	6	—	—	+	+	6	18	—	—	—	—	—
96 ч.	1/10	7	++	—	++	+	8	19	—	—	—	7	—
	1/50	8	—	—	14	10	—	20	—	—	2	—	—
	1/250	9	—	—	62	12	—	21	—	—	—	—	—
144 ч.	1/10	10	—	—	—	—	—	22	—	—	—	—	—
	1/50	11	—	—	—	—	—	23	—	—	—	—	—
	1/250	12	—	—	—	—	—	24			—	—	—

Подобного же рода факты подтверждались неоднократно в течение наших исследований и с другими микроорганизмами: у некоторых обожженных мышей, где по характеру опыта выпадало развитие в ожоговой ране стрептококка, мы обнаруживали при целости покровов пузыря пышное размножение там других возбудителей (грам-отрицательн. палочек типа *B. coli, proteus vulgar., staphyloc. aureus et albus*), с параллельно идущей генерализацией процесса или без него. Очевидно, что ослабление общей резистентности организма послужило толчком к перекочевыванию микробов (в данном случае банальной „сапрофитной" флоры) в район наименьшего сопротивления.

Заключительные исследования имели своей задачей проследить течение инфекционного процесса при ожоговой травме в случае применения сывороточной терапии.

С этой целью зараженные внутривенно той или иной дозой стрептококка мыши получали через 2—3 минуты обычный ожог спины.

Части мышей за 2 часа до опыта или через 3 часа после него вводилось в вену $^1/_{10}$ *см*^{3} антитоксической скарлатинозной или поливалентной стрептококковой сыворотки. Другая часть оставалась без сыворотки, для контроля.

Через 24, 48 и 72 часа часть мышей в обеих группах (леченные сывороткой и нелеченные ею) убивались и вскрывались обычным образом, с высевами органов и кожи на кровяной агар. Часть мышей оставлялась „на выживание".

Табл. 4

Введено D.L.M.	№№ мышей	Характер обработки обожженных мышей	Мыши убиты через 24 часа					№№ мышей	Мыши убиты через 72 ч.					Контроль на выживание	
			Кожа	Кровь сердца	Селезенка	Печень	Почка		Кожа	Кровь сердца	Селезенка	Печень	Почка	I	II
1/10	1	Антит. сыв.	##	32	#	+	4	10	##	##	##	##	##	†4 д.	†5 д.
	2	Полив. сыв.	##	—	+	41	—	11	##	+	#	+	—	†3 д.	†6 д.
	3	Контроль (без сывор.)	##	—	##	##	+	12	##	##	##	##	##	†3 д.	†3 д.
1/50	4	Антит. сыв.	##	—	#	11	—	13	##	+	##	#	+	†4 д.	ж
	5	Полив. сыв.	##	—	+	+	—	14	##	—	+	+	—	ж	ж
	6	Контроль (без сывор.)	##	+	##	82	8	15	##	##	##	##	##	†4 д.	†3 д.
1/250	7	Антит. сыв.	##	—	18	26	—	16	#	#	—	—	—	ж	ж
	8	Полив. сыв.	##	—	3	—	—	17	+	—	—	—	—	ж	ж
	9	Контроль (без сывор.)	##	—	94	61	—	18	##	##	##	##	##	†5 д.	†4 д.

Обозначения: †4 д., †3 д. — мышь пала на 4—3 день.
ж — мышь живет.

Полученные при этом результаты суммированы в таблице 4. Они относятся к поливалентной и антитоксической сыворотке, введенной через 3 часа после заражения. Результат опытов, где сыворотка вводилась за 2 часа до заражения, мы выпускаем, поскольку принципиальное содержание их оставалось тем же. Если подходить к оценке полученных данных с точки зрения влияния введенной сыворотки на развитие местного процесса, с одной стороны, и ограничения присущей ему тенденции к генерализации, с другой, можно сделать следующие заключения:

1. Несмотря на примененную сывороточную терапию (с введением сыворотки как до, так и после ожоговой травмы), инфицированные стрептококком мыши проделывают местный процесс в обычном темпе.

2. Если доза культуры, взятая для заражения, не создает одновременно общего процесса, введенная сыворотка препятствует „раздвиганию" местного барьера и реакция на инфект оказывается локализованной в области ожоговой раны, без последующей генерализации.

3. При больших дозах введенной культуры леченные мыши все же гибли от сепсиса, в несомненной связи с наступающим через 48—72 ч. уничтожением барьера, который создавала введенная сыворотка против забрасывания микроба в циркулирующую кровь в первые 24 часа.

4. Действие поливалентной стрептококковой сыворотки было во всех опытах более отчетливым, чем антитоксической скарлатинозной. Возможно, что причиной тому (не говоря о качестве самой сыворотки) служила индивидуальность нашего штамма, почти лишенного токсигенных свойств (токсин ниже 1000 ед. в 1 $см^3$), но обладающего хорошо выраженной способностью к размножению в организме животного.

5. Введение сыворотки за 24 ч. до заражения и через 24 ч. после него, как показали соответствующие опыты, давало значительно худшие результаты, чем описанные в табл. 4.

6. Сывороточное лечение, примененное вскоре до и после заражения обожженной мыши, отражалось в ряде случаев на более быстром излечении и самого местного процесса.

Изложенный экспериментальный материал дает ответ на основные вопросы, поставленные содержанием затронутой проблемы:

1. Ожоговая травма оказывает существенное влияние на развитие стрептококкового процесса у зараженных мышей, понижая общую сопротивляемость организма и уменьшая напряженность происходящей при этом борьбы с инфектом.

2. Наиболее важной особенностью в развитии инфекционного процесса у обожженного животного является, однако, участие самой ожоговой раны в генерализации инфекции. Микроб, попадающий с током крови в травмированный ожогом участок, получает широкие возможности для пышного размножения в закрытой полости ожогового пузыря и поврежденных тканях. Достигнув высоких концентраций, микроб проявляет наклонность к генерализации и легко устраняет барьер, противодействующий выхождению его в общий ток крови.

Происходит наводнение внутренних органов прорвавшимися из ожоговой раны микроорганизмами и локализованный „местный" процесс делается „общим".

Для возможности такого рода оседания микроба в ожоговой ране требуется известная концентрация микроорганизмов в циркулирующей крови.

Чем менее затронуто животное общим инфекционным процессом в первые часы после ожога (введение малых доз инфекционного начала), тем выпуклее оттеняется преимущественная роль местного процесса в последующем развитии общего сепсиса.

Введение антитоксической, скарлатинной или поливалентной стрептококковой сыворотки препятствует „расползанию" местного процесса и стремится ограничить его районом ожоговой раны.

Эти общие выводы, трактующие частный случай развития местных инфекционных процессов на коже (при ожоговой травме), доказывают большую неустойчивость создающегося здесь иммуннобиологического равновесия, с выраженной наклонностью этих процессов к генерализации.

Затронутая проблема является одним из этапов в разрешении целого ряда вопросов о роли кожи в явлениях инфекции и иммунитета, разрабатываемых в настоящее время в Отделе медицинской бактериологии ГИЭМ.

Особенностью ожоговой травмы, по сравнению с другими, уже прослеженными в этих исследованиях вредными агентами (бактерийные фильтраты, хирургическая травма, холод), оказывается большая напряженность самого местного процесса, открывающего инфекционному началу исключительные возможности к генерализации.

Из отд. медиц. бактериологии Госуд. института экспериментальной медицины (Ленинград)

Влияние холода на местные инфекционные процессы

Сообщение III

О стафилококковом и паратифозном внутрисуставном очаге, вызванном местным применением холода (замораживанием)

В. И. Иоффе и А. П. Лопаткин

В первых двух сообщениях[1], вышедших из нашей лаборатории и посвященных вопросу о роли термической травмы (холода) в местных инфекционных процессах, могло быть показано, что при такой местной термической травматизации с одновременным (а при некоторых условиях и последующим) введением живого заразного начала в общий ток крови животного (мышь) удается получить оседание и размножение микробов в участке, подвергнутом охлаждению, со значительной высеваемостью из созданного таким образом местного очага при одновременной стерильности крови. Эти опыты были проведены со *Streptoc. viridans* и со *Streptoc. haemolyticus*, причем местный очаг был создан как на ухе белой мыши, так и внутри суставной полости скакательного сустава одной из лапок. По клиническому течению и по выявлявшейся бактериологической картине процессы ушной и суставной заметно отличались друг от друга. В первом случае уже через два часа после инъекции можно было отметить значительное оседание микробов в измененном, покрасневшем ухе. Через 24 часа кривая высеваемости резко поднималась, достигая максимума через 48—72 ч., а затем шло очищение, и к 8-му дню высевы из пораженного уха оказались стерильными. При этом характер кривой высеваемости был одинаков как в отношении мышей, зараженных *Streptococcus viridans*, так и в отношении зараженных гемолитическим стрептококком. При суставном же процессе не отмечалось такого быстрого оседания через короткие промежутки после инъекции, измерявшиеся часами. Значительная высеваемость, заставлявшая с несомненностью предполагать уже имеющее место размножение микробов в местном очаге, выявлялась на 3-й день, продолжала в опытах со *Streptoc. viridans* в дальнейшем нарастать, и на 10-й день, на котором опыты были оборваны, высеваемость была максимальной. В опытах же со *Streptoc. haemolyticus* кривая высеваемости и при суставном процессе понижалась к 5-му дню.

Приведенные данные свидетельствовали с несомненностью о том, что если при ушном процессе значительно более резко выступали моменты „отфильтровывания" микробов, циркулирующих в крови, то процессы самостоятельного размножения оказались более активными в суставном очаге.

[1] Иоффе В. И. и Берман В. М. Сообщ. I и II, Архив биол. наук. Т. XXX, вып. 5-6.

Табл. 1

Опыт					Контроль				
Замороженн. прав. скакат. сустав; через 30 мин. i. v. 0,25 *см*³ бульонн. культуры *Staphylococcus* „Кролик“					J. v. 0,25 см³ бульонн. культуры *Staphylococcus* „Кролик“				
№№	Убиты через	Кровь	Правый сустав	Левый сустав	№№	Убиты через	Кровь	Правый сустав	Левый сустав
1	24 ч	46	35	0	9	24 ч.	500	0	0
2		11	++	4	10		35	0	0
3		55	400	0	11		1	0	0
4		19	200	1	12		0	0	0
5		500	78	0	13		2	0	0
6	3 дн.	400	3	0	14	3 дн.	2	0	0
7		++	++	0	15		9	0	0
8		++	++	0					

Примечание. Числа в этой и последующих таблицах обозначают количество выросших на чашках колоний.

Условные обозначения: + + + сплошной рост, + + густая чашка, + количество колоний свыше 500.

Этот последний должен был быть признан и более пригодной моделью для изучения местных хронических инфекционных процессов в эксперименте. Такое систематическое изучение предполагало в первую очередь значительно более детальное ознакомление с самой опытной моделью и установление нормального хода течения экспериментального внутрисуставного местного процесса. Приводимые в дальнейшем опыты и были проведены в этом направлении.

Первая серия опытов была направлена в сторону расширения ранее полученных данных и выявления возможности воспроизвести местный суставной очаг при применении в качестве заразного начала различных патогенных микроорганизмов. К такому расширению опытов побуждали и маловыраженные результаты, полученные в опытах с гемолитическим стрептококком. Опыты были поставлены на белых мышах с культурой желтого стафилококка, выделенного из абсцесса у кролика и обладавшего довольно выраженной вирулентностью, и с палочкой паратифа *B*. Первый был интересен как гноеродный вид, паратифозная же палочка привлекала внимание в виду отмечающихся нередко в клинике местных паратифозных процессов, как последствий перенесенной общей инфекции.

Методика подготовки сустава (правый скакательный сустав) осталась таковой же, как и в прежних опытах: кратковременное замораживание области сустава хлорэтилом

Табл. 2

Опыт					Контроль				
Замороженн. правый скакательный сустав через 30 мин. i. v. 0,03 *см*³ бульонн. культуры *Staphylococcus* „Кролик“					i. v. 0,03 *см*³ бульонн. культуры *Staphylococcus* „Кролик“				
№№	Убиты через	Кровь	Правый сустав	Левый сустав	№№	Убиты через	Кровь	Правый сустав	Левый сустав
1	24 ч.	11	++	0	17	24 дн.	5	0	0
2		0	0	0	18		2	1	1
3		0	39	0	19		0	0	0
4		0	0	0	20		7	0	0
5		0	0	0	21		0	0	0
6	5 дн.	0	0	0	22	5 дн.	0	0	0
7		0	++	0	23		0	0	0
8		0	4	0	24		0	0	0
9		0	0	0	25		0	0	0
10		3	0	0	26		0	0	0
11	11 дн.	0	0	0	27	11 дн.	0	0	0
12		0	0	0	28		0	0	0
13		0	25	0	29		0	0	0
14		0	100	0	30		0	0	0
15		1	+++	0			—	—	—
16		21	+++	0			—	—	—

с введением микробной эмульсии интравенозно через $^1/_2$ ч. после воздействия холода. Для опытов со стафилококком были взяты 45 белых мышей, разбитых на 2 серии. Первой серии в 15 мышей было введено интравенозно по 0,25 *см*³ бульонной культуры стафилококка, причем у 8 мышей за тридцать минут до инъекции был подвергнут за-

мораживанию правый скакательный сустав, 7 остальных мышей служили в качестве контроля. Во второй серии, состоявшей из 30 мышей, вводимая доза равнялась 0,03 *см*³ бульонной культуры. Из этой серии предварительное замораживание сустава было проведено у 16 мышей, 14 мышей служили контролем. Мыши убивались в разные сроки после впрыскивания микробов, и бактериологическому обследованию подвергались кровь и содержимое обоих скакательных суставов. Результаты опытов представлены на таблицах 1 и 2.

Как видно из таблиц, доза в 0,25 *см*³ бульонной культуры оказалась слишком большой в том смысле, что при применении таковой отмечалась довольно выраженная бактериэмия, проявлявшая в группе опытных мышей тенденцию к нарастанию. Однако, картина оседания микробов в подвергавшемся замораживанию суставе представлялась вполне выраженной и в этом случае при сравнении с данными, полученными для левого контрольного сустава.

Табл. 3

Опыт					Контроль				
Заморожен. правый скакат. сустав; через 30 мин. i. v. $^1/_{80}$ *см*³ бульонн. культуры *B. paratyphi B.* № 13367					i. v. $^1/_{80}$ *см*³ бульонн. культуры *B. paratyphi B* № 13367				
№№	Убиты через	Кровь	Правый сустав	Левый сустав	№№	Убиты через	Кровь	Правый сустав	Левый сустав
1	24 ч.	61	45	0	16	24 ч.	0	0	0
2		200	27	0	17		9	0	4
3		200	200	0	18		16	0	0
4		+	4	0	19		120	3	0
5	4 дн.	0	0	0	20	4 дн.	13	0	0
6		69	100	0	21		21	0	0
7		85	150	0	22		77	0	0
8		110	37	0	23		+	8	0
9		160	300	0	24		+++	8	38
10		200	62	0	—		—	—	—
11		200	100	0	—		—	—	—
12		300	17	0	—		—	—	—
13		+	++	2	—		—	—	—
14		+	+	0	—		—	—	—
15		++	++	0	—		—	—	—

Что касается клинического течения местного процесса, то через 24 ч. отмечалась лишь более или менее выраженная отечность тканей вокруг сустава, внутрисуставные же изменения (накопление выпотной жидкости

или гноя) к такому сроку почти не были заметны и обозначились ясно через 3 дня.

Доза в 0,03 *см*³ бульонной культуры стафилококка оказалась более удачной. Со стороны контрольных мышей отмечалась лишь в первые 24 ч. незначительная бактериэмия; почти ту же картину в отношении крови представляли опытные мыши. Но в то время как высевы из суставов контрольных мышей оставались стерильными, опытные давали через 24 ч. высеваемость из подвергавшегося замораживанию сустава в 2 случаях из 5. Тот же процент высеваемости остался и к 5 дням, а к 11 дням кривая поднялась, давая 4 положительных высева на 6 животных, причем и количественная сторона высева указывала на происходящее размножение микробов в местном очаге. В отношении клинического течения следует отметить, что внутрисуставные изменения через 24 ч. были очень мало заметными, но постепенно нарастали, и к 11-му дню были хорошо выражены в 5 случаях из 6, причем в одном случае полость была выполнена гноем.

Таким образом, приведенными опытами была установлена принципиальная возможность воспроизведения стафилококкового внутрисуставного процесса. Однако, более четкие результаты были получены при применении палочки паратифа *B.*

Под эти опыты была взята 91 белая мышь; животные разделены на 3 серии. Первая серия в 24 мыши заражалась дозой в $^1/_{80}$ *см*³ суточной бульонной культуры штамма *B. para-*

Табл. 4

Опыт					Контроль				
Заморожен. правый скакательный сустав; через 30 мин. i. v. $^1/_{200}$ *см*³ бульонн. культуры *B. paratyphi B* № 13367					i. v. $^1/_{200}$ *см*³ бульонн. культуры *B. paratyphi B* № 13367				
№№	Убиты через	Кровь	Правый сустав	Левый сустав	№№	Убиты через	Кровь	Правый сустав	Левый сустав
1	3 дн.	0	1	0	13	3 дн.	0	0	0
2		9	0	0	14		1	0	0
3		6	106	0	15		12	0	0
4		72	24	0	16		42	0	0
5		120	1	0	17		+	0	0
6	7 дн.	0	4	0	18	7 дн.	0	0	0
7			67	0	19		0	0	0
8		6	4	0	20		0	0	0
9		18	200	0	21		10	0	0
10		20	+	0	22		32	0	0
11		150	100	0	23		38	0	0
12		200	200	0					

typhi B. № 13367, который по предварительному титрованию не вел к верной гибели мышей при интравенозном введении дозы в 4 раза большей, т.-е. $^1/_{20}$ $см^3$ бульонной культуры; второй серии в 23 мыши было введено по $^1/_{200}$ $см^3$ бульонной культуры того же штамма, и, наконец, для третьей серии в 44 мыши была взята доза в $^1/_{600}$ $см^3$ бульонной культуры. У части мышей каждой серии предварительно до заражения был подвергнут замораживанию правый скакательный сустав, остальные мыши соответствующей серии служили контролем. Мыши убивались через разные сроки после заражения, и кровь и оба скакательных сустава обследовались бактериологически.

Результаты представлены на таблицах 3, 4 и 5.

Как видно из таблиц, дозы в $^1/_{80}$ и $^1/_{200}$ $см^3$ суточной бульонной культуры паратифозной палочки оказались слишком большими, так как вели к развитию довольно выраженной бактериэмии (в особенности у мышей, обработанных $^1/_{80}$ $см^3$ бульонной культуры), которая затушевывала в значительной степени явления оседания и размножения микробов в местном очаге, наметившиеся, однако, вполне отчетливо и в этих сериях. Доза в $^1/_{600}$ $см^3$ бульонной культуры оказалась значительно более удачной. Бактериэмия отмечалась как со стороны опытных, так и со стороны контрольных мышей лишь в первые 24 ч., а в дальнейшем высевы из крови оставались стерильными. При этом рельефно выступало нарастание высеваемости из местного очага. Отрицательный результат высева через 24 ч. у всех животных сменяется через 4 дня двумя положительными высевами у 5 мышей, через 7 дней число положительных результатов еще больше — 4 на 7 животных, причем заметно поднимается и количественная сторона высева, которая к 10-му дню идет еще более вверх. Бактериологическая картина вполне соответствует и клиническому течению: слабо выраженные изменения через 24 ч. и нарастание местных явлений в дальнейшие сроки.

Приведенные данные указывали, таким образом, что при подборе соответствующих условий мог быть получен экспериментально местный внутрисуставной паратифозный процесс. Вместе с тем из таблицы 5 следовало с очевидностью, что процесс находился к 10-му дню после заражения лишь на первых этапах развития. Представлялось необходимым проследить возможно полную картину течения процесса, а также выявить воздействие такого формирующегося местного очага на ход одновременно протекающего общего инфекционного процесса, который был вызван в силу самой примененной методики в постановке опыта, т. е. введением микробов в общий кровяной ток. Дальнейшие опыты и были проведены в этом направлении.

В опыт были взяты 72 белых мыши. У 42 из них был подвергнут предварительному замораживанию правый скакательный сустав, после чего им было введено интравенозно по $^1/_{600}$ $см^3$ бульонной культуры нашего штамма *B. paratyphi B* № 13367. 30 остальных мышей служили контролем и им была введена та же доза микробной эмульсии, но без предварительного замораживания сустава. Через разные сроки после заражения (4, 10, 17, 27, 40 и 50 дней) мыши, как опытные, так и контрольные, убивались сериями, и кровь, внутренние органы (печень, почка и селезенка), а также содержимое обоих скакательных суставов были подвергнуты бактериологическому обследованию. Данные представлены на таблице 6.

Разбор таблицы показывает, что в отношении контрольных мышей высевы из обоих суставов были во все время опыта отрицательными (за редкими исключениями единичных случайных колоний). Данные в отношении крови говорили за кратковременную бактериэмию, которая отмечалась слабо уже к 10-му дню, а в дальнейшем вовсе не констатировалась. В первые дни после заражения микробы могли быть найдены в значительном количестве в печени и почках и в огромном количестве в селезенке. Через 10 дней количество микробов во внутренних органах начи-

Табл. 5

Опыт					Контроль				
Заморожен. правый скакательный сустав; через 30 мин. ч. i. v. 1/600 *см*³ бульонн. культуры *B. paratyphi B* № 13367					i. v. 1/600 *см*³ бульонной культуры *B. paratyphi B* 13367.				
№№	Убиты через	Кровь	Правый сустав	Левый сустав	№№	Убиты через	Кровь	Правый сустав	Левый сустав
1	24 ч.	0	0	0	25	24 ч.	0	0	0
2		0	0	0	26		0	0	0
3		0	0	0	27		6	0	0
4		14	0	0	28		8	0	0
5		+	0	0	29		81	0	0
6	4 дн.	0	0	0	30	4 дн.	0	0	0
7		0	0	0	31		0	0	0
8		0	0	0	32		0	0	0
9		0	100	0	33		0	0	0
10		0	150	0	34		0	0	0
11	7 дн.	0	0	0	35	7 дн.	0	0	0
12		0	0	0	36		0	0	0
13		0	0	0	37		0	0	0
14		0	3	0	38		0	0	0
15		0	200	0	39		0	0	0
16		0	+	0					
17		0	+	0					
18	10 дн.	0	0	0	40	10 дн.	0	0	0
19		0	0	0	41		0	0	0
20		0	0	0	42		0	0	0
21		0	19	0	43		0	0	0
22		0	+	0	44		0	0	0
23		0	++	0					
24		0	++	0					

Табл. 6

ОПЫТ								КОНТРОЛЬ							
Заморожен. правый скакательный сустав через 30 мин. ч. i. v. 1/600 *см*³ бульонной культуры *B. paratyphi B* № 13367								i. v. $^1/_{600}$ *см*³ бульонной культуры *B. paratyphi B* № 13367							
№№	Убиты через	Кровь	Печень	Почка	Селезенка	Правый сустав	Левый сустав	№№	Убиты через	Кровь	Печень	Почка	Селезенка	Правый сустав	Левый сустав
1	4 дня	1	111	16	+++	0	0	42	4 дня	2	76	84	+++	0	0
2		1	+	88	+++	0	0	43		2	124	48	+++	0	0
3		37	312	91	+++	0	0	44		3	76	11	++	0	0
4		108	+	65	+++	0	0	45		+	++	590	+++	0	0
5		636	453	165	+++	0	0	46		0	192	162	+++	0	0
6		29	168	+	+	1	0	47		0	478	85	+++	0	0
7		0	32	29	++	0	0								
8		0	68	34	++	++	0								
9		0	38	118	+++	3	0								
10	10 дней	0	50	22	++	0	0	48	10 дней	1	201	28	+++	0	0
11		0	112	30	++	0	0	49		82	+++	+++	+++	7	0
12		0	120	8	++	0	0	50		0	237	51	+++	0	0
13		0	120	++	++	+	0	51		0	43	12	++	0	0
14		0	90	67	+++	+	0	52		0	62	1	++	1	0
15		0	+	4	+++	++	0	53		0	30	23	++	0	0
16	17 дней	4	14	++	209	+++	0	54	17 дней	0	0	0	34	0	0
17		0	5	0	27	++	0	55		0	0	0	93	0	0
18		0	0	10	20	+++	0	56		0	0	0	34	0	0
19		0	0	0	59	+++	0	57		0	0	0	5	0	0
20		0	18	0	40	++	0	58		0	0	6	24	0	0
21		0	0	0	56	9	0								
22		0	0	0	95	++	0								
23		0	0	0	91	300	1								
24	27 дней	0	0	0	7	+++	0	59	30 дней	0	0	0	0	0	0
25		0	0	0	3	+++	0	60		0	3	1	4	0	0
26		0	5	+++	0	+	0	61		0	6	+++	16	0	0
27		0	1	++	16	+++	0	62		0	9	4	33	0	0
28		0	0	+++	62	+++	0								
29		0	0	0	2	+++	0								
30		0	0	0	1	+++	0								
31		1	0	0	0	+++	0								
32	40 дней	0	5	+++	6	++	0	63	40 дней	0	0	0	0	0	0
33		0	0	+++	3	95	0	64		0	0	0	0	0	0
34		0	0	1	19	+++	0	65		0	0	0	0	0	0
35		0	0	0	0	+	0	66		0	0	0	0	0	0
36		0	0	1	0	+++	0	67		0	0	0	7	0	0
37		0	0	0	4	+++	0	68		0	0	++	0	0	0
38	50 дней	0	0	0	0	+++	0	69	50 дней	0	0	0	0	0	0
39		0	0	0	0	++	0	70		0	0	0	0	0	0
40		0	0	0	0	++	0	71		0	0	0	0	0	0
41		0	0	0	0	+	0								

нало несколько убывать, а через 17 дней констатировалось вполне явное очищение; лишь в посевах селезенки обнаруживалось от нескольких десятков до сотни колоний. К 27-му и 40-му дню отмечались, и то не во всех случаях, лишь единичные колонии в высевах из селезенки. Но к этому времени приходилось, повидимому, иногда считаться с возможностью образования местных очагов в почках (инфаркты), неожиданно дававших обильную высеваемость. Органы и кровь контрольных мышей, вскрытых на 50-й день после заражения, оказались стерильными.

Что касается опытных мышей, то ход общего процесса немногим отличался от такового у контрольных. Бактериэмия была несколько более выражена, чем у контрольных мышей, но сказывалась тоже только в первые дни после заражения. Высеваемость из внутренних органов была также несколько больше выраженной. Но сроки постепеннного очищения в общем совпадали; отмечалось лишь несколько большее число обильных высевов из почек (местные очаги). Что касается местного очага, то, как видно из таблицы, кривая высеваемости начиналась с $^1/_4$ случаев через 4 дня после заражения, поднималась до $^1/_2$ всех животных к 10-му дню, а затем высеваемость оставалась сплошной в течение всего опыта, достигая в количественном отношении максимума через 4 недели после заражения и оставаясь еще весьма значительной через 50 дней, когда высевы из крови и внутренних органов были стерильными.

В отношении клинического течения следует отметить, что местные явления обозначались спустя 3—4 дня, продолжая в дальнейшем нарастать. Уже с 10—14-го дня суставная полость в некоторых случаях была выполнена гноем. В более поздние сроки (40—50-й день) изменения отмечались зачастую более стойким и менее острым характером.

Опыт был повторен на 46 мышах, из которых 24 были подвергнуты местному действию холода (правый скакат. сустав), а 20 служили контролем. Доза для заражения была уменьшена в 10 раз, и мышам было введено по $^1/_{6000}$ $см^3$ бульонной культуры паратифозной палочки. Мыши были убиты сериями через 6, 11, 26 и 37 дней. Результаты бактериологического обследования крови, внутренних органов и обоих скакательных суставов представлены на таблице 7.

Как видно из таблицы, в отношении контрольных мышей при выбранной дозе совершенно не отмечалось бактериэмии даже в наиболее ранний срок после заражения. Высеваемость из внутренних органов была наиболее выраженной через 11 дней, резко отставала все же в количественном отношении от таковой при пользовании дозой в $^1/_{600}$ $см^3$ бульонной культуры. Через 26 дней можно было уже отметить почти полное очищение.

В серии опытных мышей отмечался аналогичный, но несколько более отягченный ход общего процесса. Лишь в 2 случаях констатировалась поздняя (на 11-й и на 26-й дни) значительная бактериэмия, и небезынтересно, что в обоих случаях дело шло об общей септицэмии при отсутствии формирования местного очага. Высеваемость из внутренних органов была более выраженной с количественной стороны по сравнению с таковой у контрольных мышей, но очищение шло почти параллельно. Что касается местного очага, то и в данном случае отмечалось постепенное нарастание высеваемости с достижением максимума по числу положительных высевов и по количественной стороне таковых спустя 3—4 недели после заражения. Через 37 дней, ко времени почти полного очищения внутренних органов, высевы из местного очага были еще весьма значительными.

Таким образом, проведенные опыты показали, что суставной очаг, созданный введением заразного начала в общий кровяной ток, отличается длительным течением и отягчает в сравнительно незначительной степени

Табл. 7

Опыт								Контроль							
Замороженн. правый скакательный сустав; через 1/2 с. i. v. 1/6000 *см*³ бульонной культуры *B. paratyphi B* № 13367.								i. v. 1/6000 *см*³ бульонной культуры *B. paratyphi B* № 13367.							
№№	Убиты через	Кровь	Печень	Почка	Селезенка	Правый сустав	Левый сустав	№№	Убиты через	Кровь	Печень	Почка	Селезенка	Правый сустав	Левый сустав
1	6 дней	0	48	0	9	0	0	25	6 дней	0	0	0	++	0	0
2		0	3	0	+	0	0	26		0	0	0	2	0	0
3		0	4	++	+	+	0	27		0	13	0	1	0	0
4		0	0	0	10	0	0	28		0	0	0	0	0	0
5		0	0	0	250	0	0	29		0	0	0	0	0	0
6	11 дней	0	13	++	++	+	0	30	11 дней	0	0	0	0	0	0
7		0	0	0	+	++	0	31		0	5	24	+	0	0
8		2	++	101	++	116	0	32		0	1	0	3	0	0
9		1	0	0	43	++	0	33		0	77	2	275	0	0
10		0	13	2	30	++	0	34		0	0	14	150	0	0
11		0	0	0	12	0	0								
12		++	+++	+++	+++	0	0								
13	26 дней	0	0	0	23	0	0	35	26 дней	0	0	0	0	0	0
14		0	0	0	0	+++	0	36		0	0	0	0	0	0
15		0	1	0	6	+++	0	37		0	0	0	0	0	0
16		0	0	0	0	+++	0	38		0	0	0	0	0	0
17		0	0	0	1	+++	0	39		0	0	0	0	0	0
18		98	++	+	++	0	0	40		0	0	0	6	0	0
19	37 дней	0	5	0	16	++	0	41	37 дней	0	0	0	0	0	0
20		0	0	0	0	++	0	42		0	0	0	0	0	0
21		0	0	0	0	+	0	43		0	0	0	0	0	0
22		0	0	0	0	+	0	44		0	0	0	0	0	0
23		0	1	0	0	0	0	45		0	0	0	3	0	0
24		0	0	0	2	0	0	46		0	0	0	8	0	0

ход одновременно протекающего общего процесса. По истечении некоторого времени процесс становится строго местным. Выявленная же точная картина течения местного и общего процессов, устанавливающая определенные состояния таковых на разные сроки, представляется необходимой базой для дальнейших работ, предполагающих пользование такой опытной моделью.

Выводы

1. Метод местного применения холода с последующим интравенозным заражением, давший возможность в прежних опытах получить экспериментальный внутрисуставной стрептококковый очаг у белых мышей, оказался пригодным для создания такового же местного стафилококкового и паратифозного очагов.

2. Для получения в опыте внутрисуставного паратифозного очага у белых мышей необходимо пользоваться точно вытитрованными небольшими дозами.

3. Течение местного паратифозного внутрисуставного процесса складывалось при примененных в опытах дозах из периода постепенного развития в течение первых 10 дней от заражения, сменявшегося периодом максимальных явлений в промежутке от 2 до 4 недель с дальнейшим постепенным и медленным опусканием кривой высеваемости, каковая представляется еще очень обильной, спустя 50 дней после заражения, при стерильных высевах из крови и органов.

4. Паратифозный внутрисуставной очаг лишь в незначительной степени отягчает ход одновременно протекающего общего инфекционного процесса, вызванного в силу применяемой методики при постановке опыта, т. е. введением микробов в общий кровяной ток.

Из отд. медиц. бактериологии Госуд. института экспериментальной медицины. Ленинград

Действие бактериофага на местные инфекционные процессы

Я. Ф. Шаров

Четырнадцатилетняя давность открытия феномена бактериофагии отнюдь не ослабила интерес к этой чрезвычайно сложной и во многом еще не выясненной проблеме.

Взгляды на сущность этой реакции остаются чрезвычайно разноречивыми.

Сравнительно богатый материал собран также по вопросу о роли бактериофага в проблеме микробной вариабильности (см. Hadley) и намечаются в настоящее время уже подходы к учету бактериофага, как эпидемиологического показателя.

Из удавшихся попыток приложить явления бактериофагии к заданиям практического характера, можно упомянуть о применении бактериофагных лизатов в качестве антигенов для иммунизаторных нужд (Маслаковец и Казарновская, Flu и друг.) и об использовании его же для диагностических целей в области бактериологической систематики (Sonnenschein и друг.).

С точки зрения прикладного значения бактериофагии наиболее актуальный вопрос — конечно вопрос о терапевтическом его значении. Несмотря однако на значительное количество работ, посвященных как раз этой проблеме, полученные клинические и экспериментальные данные у различных авторов настолько разноречивы, что и по настоящее время приходится считать вопрос этот еще вполне открытым. Не вдаваясь в критический разбор соответствующих многочисленных работ и наблюдений, приходится все же отметить, что наиболее яркие положительные терапевтические результаты отмечались преимущественно при таких терапевтических попытках, при которых возможно было воздействовать на соответствующий специфический инфекционный процесс непосредственно *in loco* (и притом при соблюдении определенной концентрации лизина), т. е. в тех случаях, когда происходил непосредственный контакт между вводимым (например, в открытую полость мочевого пузыря, почечной лоханки и т. д.) бактериофагом и пораженной инфекцией тканью.

При необходимости же вводить бактериофаг энтеральным или парэнтеральным путем для воздействия на отдаленный инфекционный процесс, отмечалась та выраженная пестрота результатов, которая сильно затрудняет суждение о терапевтическом действии препарата при таком методе применения. Если к тому же учесть, что помимо чисто литической функции бактериофагический лизат может обладать максимальными антигенными свойствами, за счет бактериальных осколков и токсинов, всегда

ему сопутствующих, то оценка полученных зачастую в клинике и эксперименте благоприятных результатов еще более затруднительна. В силу этого возможны положения, когда остается под сомнением, необходимо ли отнести положительный терапевтический эффект за счет бактериофагической стерилизации организма в смысле непосредственного растворения бактерий, либо за счет активного иммунитета, вырабатываемого организмом под влиянием лизатного *ictus immunisatorius*.

Особенно остро этот вопрос должен ставиться в тех случаях, когда благоприятный терапевтический результат сказывается не непосредственно, а лишь через некоторое время после применения препарата. Такого рода затруднения, носящие принципиальный характер, подсказывают необходимость искать разрешение этого вопроса в экспериментальных опытах.

Подходящим методом для изучения действия бактериофага, вводимого парэнтеральным путем на инфекционные процессы, мог служить метод, выработанный под руководством О. О. Гартоха его сотрудниками В. И. Иоффе и В. М. Берманом, обеспечивающий возможность создания местных инфекционных процессов экспериментальным путем.

Сущность метода заключается в том, что предварительным или последующим нанесением термической травмы (замораживание) удается при интравенозной инфекции создавать местные инфекционные очаги на замороженных участках. Длительное персистирование микробов в таких очагах с возможностью учесть и динамику инфекции на основе количественного учета микробов в очаге и прочих органах животного в серийных опытах создают особо отчетливые условия для прослеживания действия парэнтерально вводимого бактериофага на такого рода очаги. Проведенные по предложению О. О. Гартоха опытные серии заключались в следующем.

I. Опытная серия

12 белым мышам было произведено замораживание хлорэтилом области скакательного сустава правой задней лапки. Через 3—5 минут после замораживания им вводилось интравенозно 0,5 $см^3$ суточной бульонной культуры *B. paratyphi. B* № 13367 в разведении 1 : 300.

К 15-му дню после инфекции у всех мышей отмечались отчетливые явления местного очагового воспаления на замороженном суставе. Вся серия была разбита поровну на опытную и контрольную группы. 6 опытным мышам 2 дня подряд под кожу в области пораженного сустава, с одновременным обкалыванием суставной сумки, вводился в количестве 0,5 $см^3$ бактериофаг „*Posen*", обладающий достаточной активностью по отношению к культуре паратифа *B* № 13367. Для усиления силы бактериофага таковой предварительно 4-кратно пассировался совместно с культурой паратифа *B* № 13367 и был применен лишь только после того, как титр его по отношению к указанному микробу был не менее 1 : 100 000. 6 же контрольным мышам точно таким же образом вводился не бактериофаг, а обычный стерильный бульон.

По истечении 72 часов все мыши были убиты с последующим бактериологическим обследованием содержимого правого и левого суставов задних лапок, крови и селезенки. Методически мы следовали указаниям, отмеченным в статьях Иоффе и Бермана.

Результаты представлены на таблице I.

Из таблицы при сравнении высеваемости из пораженных суставов видно, что количественная сторона высеваемости у леченных бактериофагом и нелеченных мышей совершенно одинакова. Из этого следует, что при подкожном введении бактериофага, даже в том случае, если он вводится в непосредственной близости от костно-суставного инфекцион-

Табл. 1

Опытные мыши						Контрольные мыш					
№№ мышей	Правый пораж. сустав	Левый сустав	Кровь	Селезенка	Клин. измен. правого сустава	№№ мышей	Прав. пораженн. сустав	Левый сустав	Кровь	Селезенка	Клинич. изменен. правого сустава
7	+++	0	0	84 кол.	+++	1	+++	0	0	483 кол.	+++
8	+++	0	0	18 „	+++	2	+++	0	0	112 „	+++
9	30кол.	0	0	495 „	+	3	+++	0	0	24 „	++
10	+++	0	0	335 „	+++	4	++	0	0	44 „	++
11	+++	0	0	6 „	+++	5	+++	0	0	57 „	+++
12	+++	0	0	73 „	+++	6	114 к.	0	0	94 „	+

Примечание: Числа обозначают количество колоний *B. paratyphi B* на чашках.

Условные обозначения. Высеваемость: + = 800 — 1000 колоний, ++ = более 1000 колоний, +++ = густой чашке.

Клинические явления: +++ большая припухлость и резкое изменение сустава, ++ несколько меньшие изменения, + слабое изменение.

ного очага, в больших дозах и в чрезвычайно активном виде непосредственного терапевтического действия в смысле лизирования микробов не удастся отметить.

II. Опытная серия

Для второго опыта было использовано 10 мышей, у которых также, как и в первом опыте, действием холода и соответственным внутривенным заражением той же культурой были вызваны местные инфекционные процессы. В этой серии и бактериофаг и бульон вводились не под кожу, как в первом опыте, а интравенозно по 0,5 $см^3$ каждой.

Через 72 часа после введения бактериофага или бульона мыши были убиты и точно также были произведены высевы содержимого правого и левого суставов задней лапки, крови и измельченной в фарфоровой ступке селезенки.

Результаты высевов приводятся нами на таблице 2.

Табл. 2

Опытные мыши						Контрольные мыши					
№№ мышей	Правый пораж. сустав	Левый сустав	Кровь	Селезенка	Клинич. измен. правого сустава	№№ мышей	Прав. пораж. сустав	Левый сустав	Кровь	Селезенка	Клинич. измен. правого сустава
18	139 кол.	0	0	9 кол.	+−++	13	+++	0	0	36 кол.	++
19	++	0	0	16 кол.	++	14	++	0	0	14 кол.	++
20	+++	0	0	23 кол.	+++	15	0	0	0	41 кол.	+
21	++	0	0	49 кол.	+++	16	+++	0	0	54 кол.	+++
22	+++	0	0	42 кол.	++−+++	17	101кол	0	0	59 кол.	+++

И эти опыты не расходятся по результатам с первой серией. Оказалось, что бактериофаг, введенный в организм мыши и интравенозным пу-

тем, не ведет к количественному уменьшению микробных тел костно-суставных инфекционных очагах, несмотря на то, что in vitro бактериофаг „*Posen*“ при нанесении его на чашку Petri с густым засевом паратифа № 13367 нацело его лизировал в неразведенном виде и в разведении 1:10, оставляя отдельные резистентные колонии микробов при разведении 1:10 000.

Приведенные выше опыты подчеркивают лишний раз необходимость переключить изучение терапевтического действия бактериофагических лизатов на экспериментальные рельсы, в первую очередь для выяснения механизма действия лизатов *in vivo* и расчленения вопроса о прямом (литическом) и косвенном (иммунизаторном) эффекте на случай возможного более прочного включения бактериофагических лизатов в арсенал наших иммуннобиологических терапевтических средств.

Пользуюсь случаем высказать глубокую признательность С. С. Казарновской и В. Н. Иоффе за постоянные указания и товарищескую помощь в проведении этой работы.

Из эпидемиологического отдела Бактериологического ин-та им. Пастера. Ленинград

Опыт лечения местной дифтерии комбинированной вакциной

Л. И. Будаков, Н. Н. Романенко, К. Н. Токаревич

С эпидемиологической точки зрения нет принципиальной разницы между больными дифтерией и дифтерийными бациллоносителями, так как и те и другие могут являться выделителями вирулентных штаммов.

С другой стороны, наличие при бациллоношении, точно также как и после дифтерийной токсэмии, антитоксина в крови —заставляет также сближать оба эти состояния и видеть в бациллоношении, местных формах дифтерии и общей дифтерийной интоксикации—звенья одного и того же процесса, проявляющегося в различной форме и силе на разных субстратах.

Что касается собственно бациллоносителей, то до последнего времени, хотя большинством исследователей не оспаривается способность их выделять вирулентные палочки—меры борьбы с ними в широком масштабе сводились к изоляции (зачастую неполной) и отдельным попыткам лечения их (обычно мало эффективным).

Арсенал средств, употреблявшихся отдельными авторами при лечении дифтерийного бациллоношения велик: если в добактериологический период в лечении дифтерии зева главную роль играло применение обжигающих веществ, то и „с открытием дифтерийных бацилл снова начинается увлечение различными антисептическими и прижигающими веществами с целью убить бацилл при местном применении этих средств". (Голубцов).

Проверив некоторые из общепринятых тогда методов лечения бациллоносителей—препараты иода, пиоцианазу, вакцинотерапию по Petruscky и, делая скептический вывод в отношении иода, Голубцов (op. cit) указывает, что вакцинотерапия имеет основание в случаях, отличающихся особым упорством при нахождении дифтерийных палочек в зеве или в полости среднего уха; в случаях же нахождения дифтерийных палочек в носу, вакцинотерапия не может считаться средством, дающим хороший результат.

По прошествии почти 20 следующих лет арсенал средств в области лечения дифтерийного бациллоношения и местных форм дифтерии сводился как к ряду чисто физических методов (например ультра-фиолетовые лучи, рентгенизация), так и к местному применению вакцин и сывороток и химических препаратов (перекись водорода трипофлавин, генциан-виолет и т. д.). Суммируя наши возможности в этой области, Коршун говорит: „Мы не знаем ни одного средства, с помощью которого мы могли бы освободить слизистую оболочку от дифтерийных бацилл и, таким образом, сократить срок бациллоносительства".

Само собой разумеется, что выбор и применение того или иного метода лечения обусловливается господствующим в данный момент взглядом на дифтерийное бациллоношение.

В своей работе мы исходили из предположения, что вызываемые бациллоношением, а тем более местным процессом, иммунно-биологические изменения в макроорганизме разнятся только количественно от таковых

при заболевании дифтерией; принципиальной качественной разницы между ними нет (смотри нашу предыдущую работу) [1].

Такая установка предрешала и направление нашей терапии.

Мы применили последовательно антидифтерийную сыворотку и лизированную вакцину по Барыкину. То и другое лечебное средство применялось нами в виде тампонов в нос у детей бациллоносителей и больных дифтерийными ринитами. Некоторые из леченных нами таким способом детей, в момент обнаружения у них носительства, находились в больнице по поводу заболевания скарлатиной и предварительно получили от 1000 до 5000 единиц антитоксической дифтерийной сыворотки под кожу.

Общее количество леченных обоими методами детей 30 (10 — сывороткой, 20—лизированной вакциной).

Продолжительность лечения от 2 недель до месяца (как правило — ежедневная тампонация).

Ни улучшения клинических явлений у больных местными формами дифтерии, ни заметного сокращения срока ношения у „чистых" бациллоносителей нам отметить не удалось.

Убедившись из вышеизложенного в малой эффективности примененных способов и исходя из мысли, что иммунитет при дифтерии слагается из двух факторов — антибактериальной местной невосприимчивости слизистой и антитоксического иммунитета — мы следующим образом видоизменили приготовление вакцины. Приняв за основу вакцину Барыкина, мы заменили в ней щелочный лизат эмульсией убитых путем нагревания микробных тел, изменили количественное соотношение эмульсии микробных тел и анатоксина и для нейтрализации токсина *in statu nascendi*, образующегося при местных формах дифтерии и при бациллоношении, дополнили указанную модификацию антитоксической сывороткой.

Техника приготовления вакцины была таковой: свеже выделенные дифтерийные культуры как от больных, так и от бациллоносителей в числе примерно 12 — 15 штаммов, засеваются на матрацы с сывороткой Löffler'a; после суточного роста в термостате культуры смываются небольшим количеством (5,0) физиологического раствора для получения очень густой взвеси. Взвесь инактивируется при 58° в течение часа, после чего делаются контрольные высевы. При отсутствии роста основная эмульсия разводится дифтерийным анатоксином, служащим для иммунизации людей, с расчетом, чтобы 1,0 вакцины содержал 1 000 000 000 микробных тел. На 50,0 такой вакцины добавляется 1500 единиц антидифтерийной сыворотки.

В таком виде вакцина разливается по ампулам по 1,0 *см*^{3} и сохраняется на льду. Биологическая проверка вакцины на свинках давала небольшие кожные инфильтраты на месте введения, быстро рассасывающиеся. Некрозы не получались никогда.

Вакцина применялась в виде смоченных ею ватных тампонов, которые вкладываются в оба носовых отверстия пациента на 3—4 часа ежедневно. Подобный способ применения никаких жалоб со стороны больных не вызывает; раздражение слизистой в связи с тампонизацией нами не наблюдалось.

Курс лечения считался равным 5—7 дням. На 6-й (8-й) день лечения производилась бактериологическая проверка; в случае обнаружения палочек — курс повторялся.

Указанным способом было лечено 73 человека; из них с местным процессом в носу 26, с местным процессом в ухе 2, остальные без видимых местных явлений.

В ряде случаев специфический характер при местных заболеваниях выявлялся только случайно, после предшествовавшего длительного и безрезультатного фармакологического лечения ринитов и отитов.

Часть указанных больных была пользована ранее и генциан-виолетом.

Больные с дифтерийными процессами в носу, леченные местным применением вакцины

№№ по пор.	Имя	Длител. заболевания	Улучшение клиническ. явлений	Исчезн. клинич. явлений	Исчезн. дифтер. палочки	Сколько раз применена вакцина	Бактериологическая проверка
1	К. А.	2 нед.	4 день	8 день	24 день	12 раз	5 нед. 6 раз.
2	Р. Ф.	2 мес.	12 „	27 „	27 „	17 „	3½ „ 6 „
3	Г. В.		6 „	8 „	9 „	9 „	2 „ 2 „
4	В. Т.		5 „	14 „	13 „	3 „	45 дн. 16 „
5	А. Е.		4 „	5 „	5 „	7 „	23 „ 5 „
6	К. Н.	30 дн.	3 „	5 „	5 „	5 „	8 „ 3 „
7	Б. К.	45 дн.	7 „	9 „	13 „	6 „	17 „ 4 „
8	В. М.		3 „	9 „	12 „	13 „	14 „ 3 „
9	Т. В.	1 год.	5 „	10 „	14 „	15 „	30 „ 6 „
10	Е. П.		2 „	17 „	8 „	8 „	14 „ 2 „
11	В. А.	25 дн.	2 „	10 „	8 „	14 „	20 „ 3 „
12	А. Л.	30 дн.	5 „	13 „	12 „	12 „	17 „ 3 „
13	Г. К.	ок. 1 г.	3 „	5 „	17 „	17 „	40 „ 6 „
14	М. С.		4 „	8 „	4 „	8 „	10 „ 4 „
15	Е. П.		5 „	8 „	8 „	8 „	15 „ 3 „
Среднее число . . .			5 день	8 день	8 день	8 раз	15 дн. 3 раза.

Как правило, у больных местными формами отмечается целый ряд расстройств со стороны носоглотки (затрудненное дыхание носом, носовые кровотечения, обильное гнойное или кровянисто гнойное отделение из носа, хриплость голоса, опухание и болезненность регионарных лимфатических желез и т. д.).

Таким образом, материал, леченный комбинированной вакциной, представлен особо упорными и длительными случаями. Обращает на себя внимание относительно большое количество (7) скарлатинозных реконвалесцентов из числа пользованных нами больных с местными процессами, что согласуется с литературными данными последних лет, где оттеняется группа скарлатинозных реконвалесцентов, как имеющая серьезное значение в эпидемиологии дифтерии.[1]

В окружности всех 73 леченных нами случаев зарегистрировано 32 клинических случая дифтерии, что также определенным образом характеризует указанную группу. Все подвергнутые лечению комбинированной вакциной (как носители, так и больные местными формами) тампонизировались от 3 до 18 раз, большинство ежедневно, часть с промежутками от 1 до 3 дней.

Палочка дифтерии исчезла у всех подвергавшихся вакцинации в среднем в носу через 14,6 дня, в зеве через 14,2 дня с момента начала курса, причем момент исчезновения колеблется от 3 до 71 дня.

Все случаи подвергались после исчезновения палочек повторным бактериологическим проверкам на протяжении от 7 до 90 дней (2-кратная — 6-кратная проверка).

Уже первые случаи местной дифтерии, подвергнутые указанному лечению, обратили на себя внимание хорошим терапевтическим эффектом: заметное улучшение местного процесса в среднем наступало через 3½ дня и полное исчезновение клинических явлений через 10,3 дня в среднем. В одном только случае процесс держался 24 дня, причем больная лечилась крайне неаккуратно.

[1] См. напр. Цимбал и т. д. „Врачебн. газета", № 7, 1930 г.

Для иллюстрации полученных результатов приводим следующие выдержки из историй болезни:

№ 21. С. М. 22 лет. Реакция Schick'a ( ). В квартире 5 дней назад выявлен острый случай дифтерии.

Жалуется на насморк, затрудненное дыхание носом. кровянисто-гнойные выделения из носа. Отмечаются носовые кровотечения. Слизистая носа экскоргиирована; в окружности обоих носовых отверстий — корочки.

19/III — палочки Löffler'a обнаружены в носу и в зеве. 19, 20, 21 — тампонация. 22/III нос чистый, насморк меньше; носом дышит легко.

22 тампонация. Посев 24/III: в носу ложнодифтерийная палочка; в зеве палочка L. не обнаружена.

Вакцинация 24, 26, 27, 28.

29/III насморк прекратился.

Бактериологическое исследование 26, 28/III, 3/IV палочки L не обнаружены. То же 13/IV.

№ 11. Ер. Ар., 6 лет. Скарлатинозный реконвалесцент. После возвращения его из больницы в семье заболевает дифтерией сестра (летальный исход). Мать отмечает, что ребенок плохо спит по ночам; подушка его утром запачкана кровянистыми выделениями из носа.

В окружности ноздрей и на крыльях корочки; после удаления их кровоточащая поверхность.

10/II. Палочки L. обнаружены в носу и зеве. 10, 11, 12/II вакцинация. Посев 12/II в носу L. (; в зеве ( ). 13, 15 вакцина. Выделения значительно уменьшились, корочки отпали Поверхность заживляется. 15, 17, 20 вакцинация. 15, 20, 22 II, 10/III палочки L. не обнаружены. 20 III слизистая носа особых отклонений от нормы не представляет.

№ 12 Ск. Сл., 9 лет. Болел скарлатиной в декабре 1930 г.— январе 1931 года. Выписан из больницы без палочек L. Через неделю после выписки отмечается насморк с кровянистыми выделениями. Неоднократное исследование на палочки L. обнаруживало их в носу и зеве. На слизистой в глубине правой ноздри корочки; то же на крыльях левой ноздри. 14/II. В носу и зеве L. (+). 14, 15, 17, 18/II вакцинация. Выделения значительно меньше. Ребенок лучше дышит носом. 19, 21, 24/II L. (—), 25/II насморк прекратился. Нос чист. Ребенок свободно дышит носом. 1/III и 5/III L. (—).

Несмотря на то, что почти во всех случаях нам удавалось освободить организм от дифтерийных палочек, мы все же до постановки опыта в условиях длительного наблюдения над „освобожденными" бациллоносителями воздерживаемся от окончательного суждения об эффективности нашего метода в борьбе с бациллоношением.

Что же касается терапии местных дифтерийных процессов, то описанная выше модификация, повидимому, дает вполне удовлетворительные результаты.

Несколько слов по поводу случаев, не поддававшихся обычной терапии. Среди наших больных нередко встречались, как уже указывалось выше, лица, длительно страдавшие местными формами; примененное к ним лечение, подчас весьма авторитетными специалистами-ринологами, не давало осязаемых результатов. Тампонизация же с комбинированной вакциной весьма быстро вела к улучшению процесса и в довольно короткий срок полностью его ликвидировала, подтверждая тем самым специфичность процесса.

У страдающих местными формами средние числа скорости исчезновения *B. L.* были ниже, нежели у наших „чистых" бациллоносителей (12,0 — 14,6 дней для носа и 11,4 — 14,2 дня для зева). Таким образом, если еще учесть наклонность местных форм дифтерии принимать хроническое течение, длящееся иногда годами, то даже при отсутствии контрольной группы, приводимые цифры (исчезновение клинических явлений в среднем через 10,3 дня) следует считать довольно низкими, что дает право ставить это в связь с примененной терапией.

На основании изложенного мы позволяем себе сделать следующие выводы:

1. При наличии местной дифтерии (нос, ухо) применение комбинированной вакцины ведет к быстрой ликвидации процесса.

2. Применявшаяся нами модификация вакцины (микробные тела анатоксин + антитоксическая сыворотка) при местном ее применении безвредна.

3. Два другие примененных нами способа (сыворотка и лизированная вакцина) заметного положительного эффекта на те же процессы не оказывали.

4. Несмотря на освобождение нами бациллоносителей от *B. L.*, мы все же считаем полученные нами данные недостаточными для суждения о способности предложенной комбинации радикально уничтожать самое бациллоношение — полагаем желательным продолжить применение вакцины, сочетая его с длительным бактериологическим наблюдением за вакцинированными при обязательном условии выделения контрольной группы.

5. Дальнейшая борьба с бациллоношением и местными формами дифтерии должна итти не по линии уничтожения бацилл на слизистой физико-химическими способами, а путем расшифровки специфических условий на слизистой входных ворот и к созданию искусственной ее невосприимчивости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилевич. Проблемы дифтерии. — 2. Башенин, Биргер, Браиловская, Трахтенберг. Труды X съезда бактериологов. 1927 г. — 3. Чеботарева и Миттельман. Профилакт. медицина. — 4. Коршун и Спирина. Гигиена и эпидемиолог. 1925 г. — 5. Голубцов. К вопросу о борьбе с „носительством" дифтерийных палочек. Диссертация 1912 г. — 6. Лаский. О применении перекиси водорода при лечении дифтерии. Диссертация 1907 г. — 7. Nerve. Реферировано „Врач. газетой", 1930 г. № 20. — 8. R. Wahl. D. Med. Wochensch. № 7. 1931.

Из Пастеровского и физико-химического отделений Харьковского бактериологического института им. Мечникова

К вопросу об электрическом заряде вируса бешенства

М. П. Глузман, Д. М. Горфункель и Ю. В. Соловьева

Впервые Bechold в 1904 году установил, что тифозные и дизентерийные бактерии (а также стафилококк) в электрическом поле движутся к аноду. В 1906 г. Cernovodeann и Henri, пользуясь микрокатофорезом, нашли, что бактерии сибирской язвы, туберкулеза, кишечная и тифозная палочки, а также и стафилококк направляются к аноду, а палочки Flexner'a движутся к катоду. В отношении перечисленных бактерий, кроме палочек Flexner'a, и другие авторы получили те же данные [Teague и Büxton (3), Salus (4), Pútter (5)]. По Commandon'y (6), трипанозомы, куриные спирохеты и спирохета возвратного тифа направляются к катоду, а по Höber'y (7) трипанозомы Nagana и Dourin'a движутся к аноду. Таким образом по данным всех авторов большинство бактерий заряжены отрицательно; спорными являются заряд палочки *Plener'a* и заряды трипанозом.

Последние годы внимание исследователей привлекли к себе фильтрующиеся вирусы с точки зрения их заряда. Первым подвергся исследованию в этом направлении бактериофаг, который по Angerer'y (8) (1924 г.) движется к аноду, а по Karl Koch'y (9) (1926 г.) — к катоду. По более обстоятельным исследованиям Todd'a (10), сконструировавшего всеми применяемый теперь прибор, бактериофаг при $p_н$ 5—7,7 направляется к аноду; и Natrajan и Hyde (11) указывают, что малые фаги движутся в одном, большие в противоположном направленнии.

Из фильтрующихся вирусов изучены в этом отношении вирус ящура, вакцины *myxoma virus* кроликов, вирус энцефалита, *epithelioma contagiosum*, *herpes*, *poliomyelits*, вирус птичьей оспы *rous sarcoma* и, наконец, в последнее время вирус уличного бешенства. Virus ящура по Olitsky и Boëz (12) при $p_н$ до 8,0 заряжен положительно, а при $p_н$ выше 8,0 несет отрицательный заряд. Virus вакцины по Douglas и Smith Bedson и Bland (14) в зоне $p_н$ 5,5—8,4 направляется к аноду, а по Pierre Lepine (15) он с одинаковым постоянством обнаруживается на обоих полюсах. Данные Natrajan и Hude (11) относятся к вирусам *myxoma* кроликов, *epithelioma contagiosum* птиц и *encephalitis*. Первый в зоне $p_н$ 4,9 — 9,3 заряжен отрицательно; второй вирус в зоне $p_н$ 6,4 — 9,3 обнаруживается на обоих полюсах и наконец третий в зоне $p_н$ 5,2 — 7,6 направляется к катоду, а при $p_н$ 7,6 — 8,9 движется к аноду.

Herpes virus по Bedson и Blond (14), Nicolau и Kopciewska (16) заряжен отрицательно. *Virus poliomyelitis* по Olitsky, Rhoad и Lang (17) движется к положительному полюсу.

Заряд virus'a птичьей оспы и *rous sarcoma* по Findlay (18) отри-

цателен. Virus уличного бешенства по Nicolau и Kopciewska (19) в зоне p_H 5,8—7,4 заряжен отрицательно.

Из приведенных данных видно, что за искючением *epithelioma contagiosum* птиц все иследованные вирусы, в том числе и бактериофаг, при определенных условиях направляются в электрическом поле к аноду, и только ящур и вирус энцефалита могут быть направлены к катоду. Получение вируса только на катоде без того, чтобы в определенных пределах взятых концентраций водородных ионов он не мог быть получен и на аноде, в приведенных опытах ни разу не имело места. Таким образом в отношении электрического заряда фильтрующиеся вирусы не отличаются как-будто от видимых бактерий, которые тоже движутся к аноду. Пока не представляется возможным сказать, принадлежит ли заряд, определяемый в опыте катофореза, фильтрующемуся вирусу, или сопровождающему его протеину, вместе с которым он составляет комплекс с общим зарядом. Опыты получения вирусов свободными от протеинов (Olitsky и Boëz, Douglas и Smith) не могут считаться доказательными, так как отсутствуют методы определения минимальных доз протеина, Определение знака заряда фильтрующегося вируса или даже всего комплекса, неотъемлемую часть которого вирус составляет, представляет большой интерес с точки зрения создания благоприятных условий для фильтрации вирусов. Зная знак заряда вируса и фильтра, мы можем принять меры к устранению адсорбции вируса фильтром и таким образом гарантировать себе более точные результаты фильтрации.

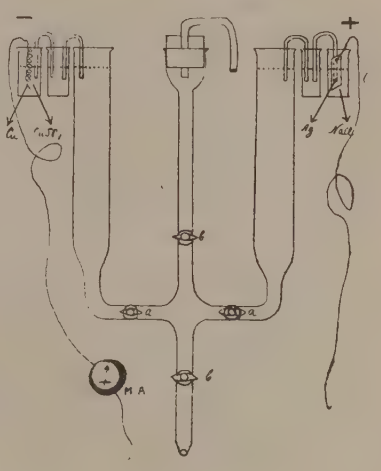


Рис. 1.

В связи с работами по фильтруемости вируса бешенства нас заинтересовал вопрос о направлении этого вируса в электрическом поле и о результатах предварительного исследования мы упомянули в нашей работе о сравнительной фильтруемости вирусов ящура и бешенства (Zent Bakt. 1 Ab. Orig. 1930. Bd. 117) до появления сообщения Nicolau и Kopciewska. Как видно из сообщения, последние авторы определяли знак заряда уличного вируса, мы же изучили в этом отношении virus fixe почему и считаем небезынтересным привести более подробно данные нашего исследования.

Прибором для ведения опытов катофореза служит видоизмененный для этой цели А. Ф. Синцевой прибор Todd'a.

Как видно из приведенного схематического рисунка, главное изменение коснулось горизонтальной части V-образной трубки, в которой один центральный кран прибора Todd'a заменен двумя кранами *aa*, с помощью которых можно установить сообщение горизонтальной части прибора с вертикальными ветвями. Горизонтальная часть в средине соединена с двумя полыми отростками, снабженными кранами *вв*, при открытых кранах *аа* и закрытых *вв*, сосуд наполняется до соприкосновения с агаровыми трубками с тем буферным раствором, на котором готовится эмульсия, содержащая вирус. По установлении жидкости на одном уровне в боковых ветвях, краны *аа* закрываются и открываются краны *вв*, для опорожнения горизонтальной части прибора. При помощи каучуковой трубки *d* содержащая вирус жидкость всасывается через нижний отросток, после чего снова закрываются краны *вв*, и открываются краны *аа* для установления сообщения горизонтальной ветви с вертикальными. Для уменьшения диффузии из горизонтальной части в вертикальные ветви эмульсия с вирусом готовится на $1^0/_0$ тростниковом

сахаре. Эмульсия в разведении 1 : 500 готовилась на буферах с $p_н$ от 6,0 до 9,3 из мозга кролика, зараженного *virus fixe* и убитого в агональном состоянии.

Буфера готовились из различных электролитов — *K. biphtalat*, *K. biphospshat* и *Borat* $p_н$ определялся колориметрически, по Michaelis'y с проверкой от времени до времени электрометрическим способом.

Как показали исследования, $p_н$ не менялся в течение опыта; температура жидкости тоже оставалась постоянной — комнатной. Сила тока для отдельных опытов колебалась в пределах 0,8 — 7 *mA* при постоянной электродвижущей силе в 120 вольт.

В большинстве случаев ток пропускался 2 часа, в отдельных случаях несколько меньше и в одном опыте — 3 часа.

По окончании опыта краны *aa* закрывались, и материал брался пипеткой из нижних частей вертикальных ветвей на границе с горизонтальной частью.

Материалом из анода и катода заражались кролики субдурально. Для контролирования активности *virus'a* к концу опыта кролик заражался в большинстве опытов материалом из средней части.

Результаты представлены в сводной таблице.

Из таблицы видно: 1) Материал за время прохождения тока не лишался своей активности, по крайней мере во взятых для опыта разведениях (1:500); за это говорит постоянная заражаемость кроликов, привитых из материала средней части прибора.

2) В материале, взятом из анодной ветви, вирус обнаружен в 21 опыте из 27. В катодном материале вирус обнаружен в 6 случаях, причем во всех этих случаях он одновременно присутствовал и в анодной жидкости. С несомненностью можно сказать, что ни в одном опыте вирус не обнаруживался исключительно на катоде без одновременного присутствия его на аноде.

Непостоянство обнаружения вируса на аноде может быть объяснено тем, что способ взятия материала пипеткой ведет к разведению вируса буферным раствором, находящимся в вертикальной ветви прибора, так что его оказывается недостаточно для получения заражения у кролика. Несколько сложнее объяснение присутствия вируса к концу опыта на катоде. Как видно из таблицы, его присутствие на катоде определялось в зоне 8,0 — 8,6. При наблюдении за движением столба жидкости в горизонтальной части прибора можно было убедиться, что движение при указанных концентрациях водородных ионов совершалось медленнее, чем при других концентрациях. В то время, как при $p_н$ до 8,0 и 9,0 — 9,3 эмульсия на глаз совершенно вымывалась из катодного сгиба к концу опыта, при $p_н$ 8 — 8,6 легкая муть еще улавливалась на этом сгибе.

Весьма возможно, что в момент открытия верхней части пипетки, введенной в вертикальную ветвь для получения материала, в силу диффузионных токов содержащая вирус жидкость горизонтальной части прибора проникала в пипетку в достаточном количестве для получения заражения кролика. Что на аноде всегда присутствовало больше вируса, чем на катоде, видно из того, что в 11 случаях получалось заражение с анодным материалом против 6 случаев заражения с катодным материалом, кроме того в одном опыте заражение получилось с анодным материалом, разведенным в два раза, при отсутствии заражения с неразведенным катодным материалом. Приходится думать, что и при этих условиях вирус движется по направлению к аноду, но с меньшей скоростью, так что в пределах взятого для опыта времени он не успевает достаточно полно вымыться из катодной части прибора, что в связи с несовершенством прибора ведет к его обнаружению на катоде.

Повидимому это явление имело место при аналогичном исследовании других вирусов, как вирус вакцины в опытах Pierre Lepine и *virus epithelioma* в опытах Natarajan и Hyde; в том и другом случае вирус обнаруживался на обоих полюсах.

Вопрос об изоэлектрическом пункте для вируса бешенства в наших

Сводная таблица опытов катофореза

$p_н$ раствора, на котором готовилась эмульсия. Сила тока в mA. Длительность опытов	Число опытов	Число опытов с обнаружением вируса на аноде	Число опытов с обнаружением вируса на катоде	Число опытов с отсутствием вируса на аноде и катоде	Число опытов с положит. результ. заражения материалом из средней части	Примечание
$p_н$ —6,0 mA— 4,0; 4,0; 4; 3. Время 1.45; 2; 2; 2; 2.	5	2	0	3	3	
$p_н$ — 7,2 mA 3,2′; 5′; 5′; 5,5 Время 2; 2; 2; 1.45;	4	3	0	1	3	
$p_н$ — 7,4 mA— 4,5 Время 2 ч.	1	1	0	0	—	
$p_н$ — 8,0 mA — 5,5 Время 2 ч.; 2 ч.	2	2	1	0	2	
$p_н$ — 8,2 mA—0,5′; 2′; 5′; 5′; 6′; 5; 7; Время 2 ч. 15′ 2; 2; 2; 2; 3; 1.45′	7	5	3	2	3	В опыте, длившемся 3 часа, вирус не обнаружен. В одном опыте вирус на аноде с матер. развед. в 2 раза.
$p_н$ —8,4 mA—5. Время 2 ч.	1	1	1	0	—	
$p_н$ —8,6 mA—1; 3; 3— Время 1 ч. 30′; 1 ч. 45′; 2 ч.	3	3	1	0	1	
$p_н$ —9,0 mA—3; 3 Время 2 ч., 2 ч.	2	2	0	0	1	
$p_н$ — 9,3 mA—7; 7 Время 2 ч.; 1 ч. 45	2	2	0	0	—	
Всего	27	21	6	6	13	

опытах остался также не выясненным, как он не выяснен для большинства приведенных нами фильтрующих вирусов. Возможно, как предполагают

и другие исследователи, что этот пункт лежит в кислой зоне, в которой вирус теряет свою активность и не поддается определению.

Выводы

Данные нашего исследования определенно говорят, что:

1. *Virus fixe*, не освобожденный от элементов той ткани, в которой он заключен, направляется к положительному полюсу в зоне $p_н$ 6,0—9,3.

2. В зоне $p_н$ 8,0—8,6 движение происходит настолько медленно, что в течение 2 часов вирус не успевает вымыться из катодного сгиба, вследствие чего при несовершенстве прибора он обнаруживается в части случаев на катодном полюсе.

3. Течение опыта, при котором наблюдается передвижение всей эмульсии, указывает на то, что очищение вируса от сопровождаемых его элементов при помощи опыта катофореза не может иметь места.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цит. по Karl Koch.— 2. Cernovodeann et Henri. Comp. r. Soc. Biol. T. 61, p. 200. 1906.— 3. Цит. по Karl Koch.— 4. Salus. Bioch. Zeitschrift. Bd. 84. 378. 1917.— 5. Putter. Zeit. Jmmunitätsforsch. Bd. 32. 538. 1921.— 6. Цит. по Traube. Bioch. Zeitschrift. Bd. 69. S. 309. 1915.— 7. Höber цит. по Karl Koch.— 8. Von Angerer. Arch. für Hygiene. Bd. 92. 312—324.— 9. Karl Koch. Centr. Bakt. 1 Ab. Orig. Bd. 99. S. 209 1926.— 10. Todd. Brit. Journ. Exp. Pathol. VIII. 1927.— 11. Natrajan and Hyde. Am. Jour. of Hyg. XI. № 3. 1930.— 12. Olitzky u. Boëz. Am. Journ. Exp. Med. 45. 4. 1927.— 13. Douglas u. Smith. Brit. Jour. Exp. Path. № 4, p. 213. 1928.— 14. Bedson u. Bland. Ibidem № 1. V. 10. 1929.— 15. Pierre Lepine. Bul. de l'Inst Pasteur. Bd. 21. 1930.— 16. Nicolau u. Kopciewska. Jb. № 21. 1930.— 17. Olitzky, Rhoad u. Long. J. Epx. Med. № 3. 1929.— 18. Findlay. Bul. de l'Inst. Past. 21. 1930.— 19. Nicolau u. Kopciewska. Com. r. Soc. Biol. № 26, p. 1148. 1930.

Из отдела медицинской бактериологии Государственного института экспериментальной медицины. Ленинград.

К вопросу о смешанных гемокультурах, выделенных от тифозных больных

А. И. Пшеничнов

Почти ежегодные вспышки тифозно-паратифозных заболеваний в г. Н.-Тагиле (Урал), не имеющие за последнее время тенденции к снижению, выдвинули вопрос о более детальной и систематической обработке получаемого бактериологического материала. В процессе такого изучения коллекции культур эпидемии 1929 г., проведенного под руководством О. О. Гартоха, мы натолкнулись на некоторые находки, могущие представить диагностический и эпидемиологический интерес и затрагивающие косвенно вопрос о вариабильности.

Материал Тагильской окр. лаборатории за эпидемию 1929 г. состоял из 43 штаммов тифозно-паратифозной группы; из них большинство (38) были гемокультурами и лишь 5 штаммов были выделены из *faeces*. В отношении принадлежности к отдельным представителям тифозной группы были диагносцированы в момент выделения по биохимическим и серологическим признакам, как *B. typhi abd.*—25 культур, *B. paratyphi A* — 2 культуры, *B. paratyphi B*—16 культур.

Таким образом, в отношении частоты находок различных представителей паратифозной группы наши данные совпадали с литературными указаниями о превалировании в северной части Союза паратифа *B* и значительно более редкой встречаемости паратифа *A*, в противоположность отношениям, складывающимся в расположенных к югу местностях (Штуцер, Непомнящая, Эльконина, Кобец и Муратова, Златогоров).

Все тифозные культуры оказались типичными. Учитывая указания на возможное эпидемиологическое значение ксилозного признака (Гартох — Schlossberger. — Иоффе, Schiff, Christensen), все тифозные культуры были испытаны на средах с ксилозой и арабинозой. Ксилозо-отрицательными оказались всего 2 штамма. В отношении арабинозы все культуры были инертны.

Из числа 16 паратифозных *B* культур 12 штаммов оказались так же вполне типичными, удовлетворяя и диференциально-диагностическим признакам Кильской школы (валообразование, рамнозная среда Bitter'a) и давая вполне ясные серологические отношения. Особый интерес представляли остальные четыре культуры (гемокультуры!), оказавшиеся при более тщательном изучении смешанными, причем в двух случаях самый факт симбиоза мог быть распознан лишь при применении особых диференциальных сред и признаков. Наиболее просто обстоял вопрос в отношении гемокультур №№ 28 и 33. Уже при рассевах означенных штаммов на чаш-

ки простого агара для проведения их в целях получения чистой линии из колонии в колонию можно было констатировать наличие 2 видов колоний: прозрачных, голубоватых и несколько более компактных, давших через дальнейшие 24 часа при комнатной температуре слизистые валы. Культуры, полученные в результате дальнейшего троекратного последовательного рассева обоего вида колоний, оказались по своим биохимическим и серологическим признакам: соответственно голубоватой, прозрачной колонии — типичными тифозными штаммами, а отвитые от валообразующих колоний палочкой паратифа *B.* При этом и групповая агглютинация была весьма слабой.

Несколько сложнее оказалось выявление чистых линий у штаммов №№ 32 и 29. Обе культуры выделены из крови. Троекратный последовательный рассев на чашках простого агара из колонии в колонию культуры № 32 не выявил какой-либо заметной разницы между отдельными колониями. Отвитая от одной из них культура была вновь испытана к коротком ряду, а также и серологически, со следующим результатом: газообразование на средах с виноградным сахаром отсутствует, молоко не свертывается и не пептонизируется, лакмусовая сыворотка Petruschky — без изменения цвета, на солевом агаре Иоффе роста нет, на молочном агаре через 24 часа отмечается до 30 мелких колоний; агглютинация до предельного титра брюшнотифозной и паратифозной *B* сыворотками и до $^1/_2$ титра сывороткой паратифа А. Возникшему было предположению о том, что в данном случае речь идет о брюшнотифозной культуре с резко выраженной групповой агглютинацией, противоречил наметившийся уже через 24 часа рост на молочном агаре, нараставший еще более в своей выраженности к концу вторых суток, что свидетельствовало об энергичном усваивании аммиака, до сих пор не отмечавшемся нами, в особенности в отношении плотных сред — со стороны тифозных культур. В предположении, что дело касается смешанной культуры, где один из симбионтов настолько заторможен в своей жизнедеятельности, что не проявляет себя на средах короткого ряда и может быть выявлен лишь при подавлении энергии размножения другого симбионта, были сделаны рассевы из колоний, выросших на молочном агаре, вновь на чашки молочного агара. Одновременно сделан отсев из той же пробирки молочного агара, но с „пустого" „стерильного" места на чашки простого агара. На чашках молочного агара через 24 часа отмечается обильный рост круглых мутноватых колоний с ровными краями, давших через дальнейшие 24 часа при комнатной температуре выраженные валы. Отсевы с «пустого» места дали на простом агаре рост двух видов колоний: более крупных, шагреневых и мелких росовидных. Эти три вида колоний подвергнуты троекратной последовательной очистке из колонии в колонию с последующим испытанием полученных таким образом культур. Оказалось, что производные колоний, выросших на молочном агаре, отвечали био-химически полностью палочке паратифа *B Schottmüllera.*

В агглютинационном опыте выделенная паратифозная культура реагировала вначале весьма резко (до титра) с брюшно-тифозной сывороткой и значительно слабее (до $^1/_4$ титра) с паратифозной *B.* Спустя неделю последовательных пересевов на простом агаре реагирование с брюшнотифозной сывороткой пало до $^1/_4$ титра и одновременно отмечалась полная агглютинация до титра паратифозной *B* сывороткой. Дальнейшие недельные пересевы снизили брюшнотифозную агглютинацию ниже $^1/_{32}$ титра. Что касается брюшнотифозных культур, то производная крупных шагреневых колоний уже вначале агглютинировалась до титра тифозной сыворотки и лишь весьма слабо (до $^1/_{32}$ титра) паратифозной — *B.* Производная же мелких росовидных колоний, давая полную агглютинацию до предельного титра брюшнотифозной сывороткой, агглютинировалась до $^1{}_2$ титра сыво-

роткой паратифа *B*, причем такой характер агглютинации сохранился и после 3-недельных последовательных пересевов с чередованием агарового и бульонного ряда (по Neisser—Klieneberger).

Четвертая имевшаяся смешанная культура № 29 (гемокультура) дала при испытании на коротком ряду (после предварительного троекратного проведения из колонии в колонию на чашках простого агара) следующий результат: кислотообразование на сахарных средах (*uricum*, *saccharose*, *maltose*, *lactose*, *mannit*) соответственно тифозной-паратифозной группе, газообразования на среде Rotberger'a не отмечается, рост, главным образом, по поверхности, в верхних слоях — редукция, лакмусовая сыворотка Petruschky — без изменения цвета, на молочном агаре рост через 24 часа удовлетворительный, на солевом агаре Иоффе — в виде отдельных колоний. Культура реагирует очень слабо (до $^1/_{20}$ титра) с брюшнотифозной и паратифозной *B* сыворотками и (до $^1/_{80}$ титра) с сывороткой *paratyphi A*. Были сделаны рассевы из пробирок с молочным агаром, что повело к выявлению двух видов колоний: прозрачных, голубоватых с несколько изрезанным краем, и более компактных с ровными краями. Испытание производных обоего вида колоний (после предварительного троекратного проведения из колонии в колонию) заставляло производные первого вида колоний отнести к типу *B. faecalis alcaligenes*. Эта культура почти не реагировала с брюшнотифозной и паратифозной сыворотками. Производная же второго вида колоний полностью отвечала палочке паратифа *B*. В агглютинационном опыте культура реагирует сильно (до $^1/_2$ титра) с паратифозной *B* сывороткой, давая весьма незначительную групповую агглютинацию с тифозной сывороткой (до $^1/_{32}$ титра).

Приведенные нами данные, являясь по существу казуистическими, вместе с тем показывают, насколько обычно применяемый метод очистки из колонии в колонию далеко не всецело и не всегда может гарантировать освобождение от явлений симбиоза. Такой своего рода латентный симбиоз может, не будучи выявленным, повести, как нам кажется, к ошибочным представлениям о широких колебаниях в области биохимической и серологической характеристики микробов. Тем более должна быть учтена такая возможность при настоящем оживлении вопроса о микробной вариабильности и диссоциации.

ЛИТЕРАТУРА

1) Кобец и Муратова. Микроб. ж. Т. IV. вып. 3. 1927.—2) Златогоров.—Доклад в Ленингр. микроб. об-ве. в 1930 г. 3) Hartoch-Schlossberger-Joffe.—Z f. Hyg. 105: 4) Schiff. Cb. f. B. orig. Bd. 110. Beiheft. 5) Christensen.-Acta path. et microbiologica scand. Vol. III, p. 55. 1926 6) Hartoch-Schlossberger.—D. M. W. 1924 г. 7) Иоффе.—Арх. биол. наук. 1925 г.

Из кафедры микробиологии Сев.-Кавк. ин-та — Ростов

О паракишечных бактериях IV группы

Н. Г. Клюева

Во время Ростовской водной эпидемии 1926 г. Ростовским бактериологическим ин-том было выделено несколько сот культур из крови и *faeces* больных острыми желудочно-кишечными заболеваниями. Детальное изучение 500 штаммов, произведенное Штуцером, позволило разбить их на отдельные группы, среди которых была выделена группа „паракишечных" бактерий. При классификации их по схеме Gilbert et Lion была выявлена необходимость уточнения последней, что и было произведено Штуцером. В его окончательной модификации схема имеет следующий вид:

Разновидн. *B*	Подвижность	Лакмус. молоко	Свертываемость молока	Барзиков: Глюкоза	Барзиков: Лактоза	Барзиков: Маннит	Барзиков:	Индол.	Примечание
I	—	К	—	—	Кг	кислота и газ	не пептонизируется желатина	+	
II — 1	+	К	+	кислота и газ	Кг			∓	непост. признак
II — 2	+	Щ	—		Кг			—	
III — 1	+	К	∓		—			+	К — кислота
— 2	+	О	—		—			+	Кг — кислота и газ
— 3	+	Щ	—		—			+	Щ — щелочь
— 4	—	К	—		—			+	
IV — 1	+	К	—		—			—	
— 2	+	О	—		—			—	
— 3	+	Щ	—		—			—	
— 4	+	К	+		—			—	
V —	—	К	∓					—	

Анализ 48 штаммов паракишечных бактерий показал, что большинство из них (58%) относится по этой классификации к *IV* группе, главным образом, к ее первой подгруппе, для которой характерным является полное тождество в биохимическом отношении с *A*-паратифозными бактериями. Этот факт обращает на себя внимание тем, что находится в полном противоречии с литературными данными и вполне соответствует характеру водной эпидемии 1926 года, когда паратиф *A* наблюдался значительно чаще (17,39%), чем паратиф *B* (2,9%).

По исследованиям Горовиц в стуле здоровых людей *B paracoli IV* встречаются в 3%, по Минкевичу, который классифицирует такие штаммы, согласно своей схеме, как тип Аа — они также не встречаются в кишечнике здоровых людей. Большой процент нахождения их у больных во время водной эпидемии естественно заставил предположить, что эти штаммы водного происхождения. Это и было высказано Штуцером, который идентифицировал с ними в одном случае даже культуру, выделенную из крови больного тифоподобным заболеванием.

В виду изложенного, естественно небезынтересным является вопрос о происхождении этих штаммов в воде и об их отношении к патогенным видам группы *coli-typhus*.

Производя исследование кишечного содержимого убойных животных в Ростове н/Д, мы выделили штаммы, идентичные с водными, у баранов в 43% и в единичных случаях у быков и телят. Эта группа культур объединялась еще тем общим признаком, что будучи лактозонегативными на среде Endo, они в жидких средах Барзикова разлагали молочный сахар с образованием кислоты. Подобный признак был отмечен также для водных штаммов в исследованиях Фельдман. Возможно, что наличие таких бактерий в воде связано с поступлением в нее экскрементов убойного скота, в кишечнике которого этот тип *Bact. paracoli IV* является частым обитателем.

По аналогии с атипичными паратифозными штаммами мы полагали, что для выявления связи паракишечных бактерий с паратифозными возможно прибегнуть к обработке их желчью и к изучению их в плоскости диссоциации.

Чтобы проследить влияние желчи, каждый штамм, засеянный в желчь, выдерживался в термостате 3 дня, после чего пересевался на косой агар. Полученная желчная генерация подвергалась дальнейшему исследованию. Каждый штамм был проведен через желчь 5 раз. Всякий раз посев выдерживался в термостате 3 дня, затем делался пересев на косой агар для исследования и снова в свежую желчь для дальнейшей обработки. Мы проследили 30 генераций (от 3 до 5 для каждого штамма) от 7 культур паракишечных бактерий.

Каждая генерация, как и исходный штамм, подвергалась агглютинации 8-ю паратифозными сыворотками паратифа *A*, *B*, N_1, N_2, мышиного тифа, *Suipestifer*, *Gärtner u. Breslau*.

Результаты приведены в таблице 1.

В таблице обозначены №№ и названия штаммов, желчные генерации и исходные культуры до проведения через желчь (обозначены 0). Цифры указывают максимальные разведения сывороток, в которых агглютинация была положительной.

Как видно из протокола, ни один из исходных штаммов не агглютинировался паратифозными сыворотками. Только в случае 11 от получился слабо положительный результат в разведении 1:100.

После проведения через желчь один штамм дал положительную реакцию агглютинации с сывороткой паратифа *B* в разведении 1:1000 при высокой групповой агглютинации с сывороткой *Breslau* и слабой с сывороткой мышиного тифа и сыв. II. Один штамм агглютинировался сывороткой №1, полученной путем иммунизации кролика штаммом 6 od. Групповая агглютинация этого штамма с различными паратифозными сыворотками была 1:100. Один штамм в 4-й генерации стал агглютинироваться сывороткой паратифа № 2 в разведении 1:800 при групповой агглютинации с сывороткой мышиного тифа *Breslau*, I и II. Штамм №119а дал положительную агглютинацию с тою же сывороткой в 4-й и 5-й генерациях.

Три штамма остались агглютинирующимися спонтанно.

Табл. 1

№ № штаммов	Генерации	Сыворотки									
		Паратифа		*Gärtn.*	*Suipest*	*Bresl.*	Мыш. тифа	Паратифа		*I*	*II*
		A	*B*					N_1	N_2		
11 от	0	—	—	100	—	100	—	—	—	—	—
	3	—	300	—	—	200	600	—	—	—	100
	4	—	300	—	—	100	—	—	—	—	300
	5	—	1000	—	—	600	100	—	—	—	100
6 od	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	3	с	п	о	н	т	а	н	н	а	я
	4	—	—	—	—	100	200	—	800	200	400
	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 оа	0										
	2										
	3										
	4										
	5										
7 оа	0										
	1										
	2	с	п	о	н	т	а	н	н	а	я
	3										
	4										
3 od	0										
	1										
	2										
	3										
	4										
	5										
2 ок	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	3	с	п	о	н	т	а	н	н	а	я
	4	—	100	100	100	—	100	—	100	1000	—
	5	с	п	о	н	т	а	н	н	а	я
119 а	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	3	—	—	100	—	100	100	—	—	—	—
	4	100	100	100	100	100	100	100	400	—	—
	5	—	100	—	—	100	100	100	1600	—	—

Чтобы изучить процесс диссоциации паракишечных бактерий, мы пользовались методом старения культур. При этом нужно отметить, что паракишечные бактерии диссоциировали особенно быстро. Колония типа *S*, засеянная в бульон, давала ясное расщепление на *S*-и *R*-формы иногда уже 3—4 дня после посева.

S-формы у различных штаммов имели одинаковую структуру, лишь изредка отличаясь в центре небольшой выпуклостью (микроф. №№ 1, 4) *R*-формы обычно были бо́льшего размера, имели зазубренный край, бугристую, матовую поверхность и были разнообразны у различных штаммов (микроф. №№ 1, 2, 3).

Менее подвижные, чем *S*-формы, *R*-формы отличались от последних также и по морфологии, давая в препаратах-мазках обычно более длин-

ные и утолщенные палочковидные формы. Мы остановились детально на изучении агглютинаторных свойств вариантов, подвергнув 15 вариантов от 6 штаммов агглютинации 8-ю паратифозными сыворотками (паратифа *A*, *B*, N_1, N_2, *Suipestifer*, *Breslau*, *Gärtner*, мышиного тифа) и 2 сыворотками, полученными от кроликов, иммунизированных штаммами *B-paracoli* 6 od и 53 ob из гр-пы изучаемых.

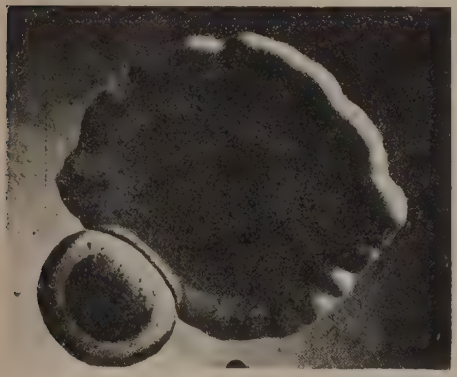


Рис. 1.

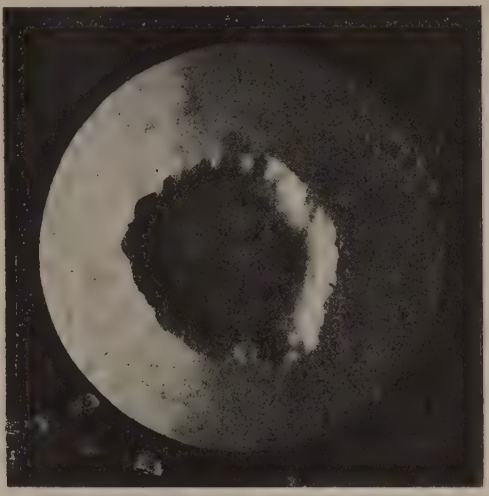


Рис. 2.

Результаты проведены в таблице 2.

В первом случае (шт. 11 ом) из 2 вариантов — один (*R*-форма) дал положительную реакцию агглютинации с сывороткой *Breslau* в разведении 1 : 1800 при незначительной групповой агглютинации с сыворотками паратифа B_1, N_2 и II.

Два штамма (6 oa и 6 of), выделенные от одного животного № 60, дали варианты, которые агглютинировались сывороткой, полученной путем иммунизации кролика штам-

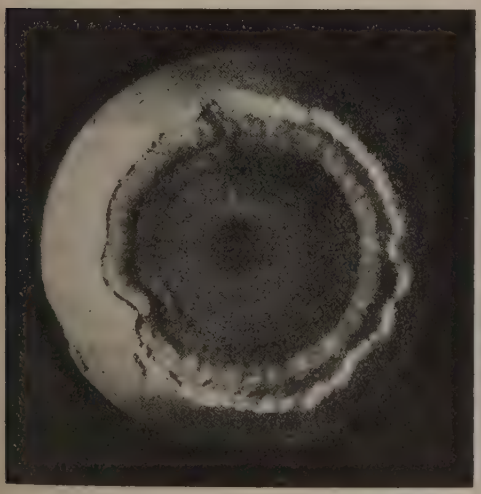


Рис. 3.

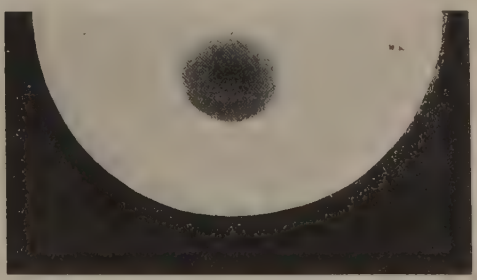


Рис. 4.

мом, выделенным из кишечника того же животного № 60. Интересно отметить, что эта иммунная сыворотка из трех исходных штаммов агглютинировала до титра два, а третий — 6 oa не агглютиниро-

Табл. 2

№№ штаммов.	Назван. культ.	Сыворотки.										Примечание.
		A.	*B.*	*G.*	*S.*	*Br.*	*Тм.*	N_1.	N_2.	I.	II.	
11 om	исх.	—	—	100	—	100	—	—	—	—	—	Цифры указывают наибольшие разведения сывороток, в которых агглютинация была положительной.
	S ф	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	R ф	—	100	—	—	1800	—	—	100	—	100	
6 oa	исх.	—	100	—	—	100	100	—	—	до титра	200	
	S ф	—	—	—	—	—	—	—	—	„	200	
	R ф	с	п	о	н	т	а	н	н	а	я	
6 of	исх.	—	—	—	—	—	—	—	—	до титра	—	
	S ф	—	—	—	—	—	—	—	—	100	—	
	R ф	с	п	о	н	т	а	н	н	а	я	
2 ok	исх.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	200	
	S ф	—	—	—	—	—	—	—	—	1000	—	
	O ф	—	—	—	—	—	—	—	—	800	100	
	R ф	с	п	о	н	т	а	н	н	а	я	
	R ф	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	R ф	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
7 oa	исх.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	S	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	R	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
119 a	исх.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	S ф	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	O	—	—	200	100	800	—	100	1600	—	800	
	R	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	R	с	п	о	н	т	а	н	н	а	я	

вался совершенно, даже в разведении 1 : 100, но его гладкий вариант дал положительную реакцию агглютинации с этой сывороткой до титра. Другой же штамм этого животного — 6 of дал обратные соотношения: исходный агглютинировался до титра, а гладкий вариант дал положительный результат только в разведении 1 : 100, правда, не агглютинируясь никакими другими сыворотками. Шероховатые варианты обоих штаммов и 6 oa и 6 of агглютинировались спонтанно.

К этой же группе должен быть отнесен и следующий штамм 2 ok, от которого было получено 5 культурально различных вариантов. Исследование их серологических свойств дало интересные результаты.

S-форма агглютинировалась сывороткой I в разведении 1 : 1000 при отсутствии какой бы то ни было групповой агглютинации; переходная форма (вариант № 2) агглютинировалась той же сывороткой в меньшем разведении — 1 : 800, при групповой агглютинации 1 : 100 с II сывороткой.

Из трех шероховатых вариантов 2 дали спонтанную агглютинацию и один не агглютинировался совсем.

В последнем случае штамм № 119 a диссоциировал на 4 культурально различных типа. Из них O-форма агглютинировалась сыв. паратифа N_2 до 1 : 1600 при групповой агглютинации 1 : 800 с сыворотками *Breslau* и II. и 1 : 100 с сыворотками *Gärtner*, *Suipestifer* и паратифа N_1. Обе *R*-формы агглютинировались спонтанно, *S*-форма, как и исходный штамм, не агглютинировалась ни одной из примененных нами сывороток.

Таким образом, исследование серологических свойств вариантов па-

ракишечных бактерий позволило установить в одном случае близость их свойств с паратифозными бактериями типа *Bact. parat.* N_2 и *Bact. enterit. Breslau* и, кроме того, выделить самостоятельную серологическую группу (6 od).

При сопоставлении результатов исследования серологических свойств желчных генераций и вариантов соответствующих штаммов, можно отметить полный параллелизм в их агглютинаторных свойствах.

Патогенность вариантов паракишечных бактерий определялась путем скармливания белым мышам суточных агаровых культур.

№ штамма	Назв. культур	День и число заражения	Смерт. исход
6 od	исх.	6/I	10/I
	S-ф.	6/I	10/I
	R-„	6/I	—
11 om	исх.	6/I	13/I
	S-ф.	6/I	—
	R-„	6/I	8/I
2 ok	исх.	6/I	8/I
	S-ф.	—	—
	R-„	6/I	9/I
6 oa	исх.	6/I	11/I
	S-ф.	6/I	—
	R-„	6/I	13/I
7 oa	исх.	6/I	—
	S-ф.	6/I	—
	R-„	6/I	—
3 od	исх.	6/I	—
	S-ф.	6/I	—
	R-„	6/I	—

Как видно из протокола № 3, в 3 случаях из шести патогенными оказались *R*-формы и в 1 — *S*-форма.

Таким образом изучение паракишечных бактерий в плоскости их диссоциации позволяет установить следующее:

I. Обработка желчью паракишечных бактерий, не агглютинирующихся паратифозными сыворотками, повышает их агглютинаторные свойства, и, таким образом, позволяет:

1) установить в некоторых случаях их близкое биологическое родство с типичными представителями бактерий паратифозной группы;

2) объединить часть штаммов в отдельные самостоятельные серологические группы.

II. В процессе диссоциации бактерии, относящиеся по классификации Штуцера к 1-й подгруппе 4-й группы, могут давать варианты, близкие или родственные по биологическим свойствам с типичными представителями группы паратифозных бактерий.

III. Близость в серологическом отношении к типичным представителям паратифозных бактерий могут проявлять как *S*-, так и *R*-формы бактерий группы *paracoli IV*.

IV. Патогенными для животных могут быть не только *S*, но и *R*-формы паракишечных бактерий *IV* группы.

Из паразитологической лаборатории Ленинградского ветеринарного института

К вопросу о бартонеллозе собак

В. Л. Якимов и Е. Ф. Растегаева

Спустя довольно долгое время после открытия возбудителя лихорадки *Oroya* (болезнь Carrion'a) или же *verruger peruviana* (*Bartonella bacilliformis*, Strong и comp., 1915) был найден целый ряд бартонелл у животных. Первое животное была крыса, у которой M. Mayer, Borhardt и Kikuth, 1927 г. после удаления селезенки нашли таких же паразитов, названных ими *Bartonella muris*. После этого бартонеллы были найдены: M. Zuelzer, 1927, у мышей-полевок (*Arvicola arvalis*; *Bartonella arvicolae*), Gomes, de Faria и Pinto, 1926. у *Hemiderma brevicanda* (*Bartonella rocha — limai*), F. de Mello, Fernandes, Correia и Lobo. 1928, у муравьеда (*Manes pentadactyla*; *Bartonella melloi*), V. Schilling'ом, 1929, у белых мышей (*Bartonella muris musculi var. albinos*), Nauck'ом 1927, у белки (*Sciurus vulgaris*), Regendanz'ом и Kikuth'ом, 1928, у опоссума (*Metanirus opossum*; *Bartonella opossum*). У холоднокровных бартонелла наблюдалась: Якимовым, 1927, у щуки (*Esox lucius*; *Bartonella nicollei*) и da Cunha и Muniz'ом, 1926, у лягушки (*Bartonella ranarum*).

В 1926 г. Kikuth нашел у сабаки, после спленектомирования, бартонеллу, названную им *Bartonella canis*. Этот паразит имеет форму палочек и кокков, отличается своим многообразием и проходит через Berkefeld'овские свечи. У собак он вызывает абортивное заболевание, которое может переходить в латентную инфекцию и может быть активировано экстирпацией селезенки. У животных развивается анемия, могущая привести их к смерти после острого или хронического течения. Эта бартонелла не передается обезьянам и мышам. На искусственных средах не культивируется. Через блох не передается. Сальварсан является при этой болезни специфическим средством.

Собака Kikuth'а была получена им из Pasteur'овского института от профессора Mesnil'я и была заражена пироплазмозом. Pérard, 1929, сохраняя в лаборатории собаку, проиммунизированную против этого же virus'а, также мог воспроизвести заболевание, описанное Kikuth'ом. Он спленектомировал собаку, от которой был послан Kikuth'y virus. Десять дней спустя после операции у нее появились в крови бартонеллы (2—6 μ длиной, палочковидной формы или в виде мелких гранулей, изолированных или соединенных по две). Сравнение с препаратом, полученным из Гамбурга, показало идентичность обоих паразитов. Собака, оперированная 16/XI 1928 г., пала 20/IV 1929 г. в глубокой анэмии.

Интересуясь вопросом, имеется ли бартонеллоз собак в Ленинграде, мы произвели исследование 10 собак, из которых 6 были с селезенкой и 4 были спленектомированы. Собаки были получены нами из кафедры патологической физиологии Ленинградского ветеринарного института от

прозектора Н. И. Шохора, которому мы приносим нашу искреннюю благодарность.

У 6 собак с селезенкой долговременное исследование крови не показало каких-либо изменений в последней или кровепаразитов. Две из них в дальнейшем послужили для инъекции крови от лишенных селезенки собак.

Наблюдения над собаками, лишенными селезенки, показали следующее:

Собака № 1. Оперирована 2/I 1930. Исследование крови до 17/III 1930 показало только точечные включения в эритроцитах, лежащие как на периферии, так и в центре. Паразитов, похожих на бартонелл, не было.

Собака № 2. Оперирована 26/I 1930. До 17/III 1930 в крови ничего не наблюдалось. С этого числа по июнь, когда собака пала, в эритроцитах были точковидные образования. Бартонелл не было констатировано.

У собак №№ 3 и 4 ни бартонелл, ни точковидных образований не было найдено.

Таким образом, ни у одной из 4 спленектомированных собак бартонеллы в крови не появлялись.

Этим, конечно, еще не решается вопрос о том, существует ли бартонеллоз собак в Ленинграде и тем более в нашей стране.

Желая выяснить натуру тех точковидных образований, которые были у первых двух собак, мы 17/III 1930 взяли у этих собак кровь и ввели собаке А под кожу и собаке В внутривенно.

Собака А. 18/III 1930. Подкожное введение крови от собак №№ 1 и 2 (3 куб. сант.). Исследование крови до 8/IV, когда собака пала от чумы, никаких включений в эритроцитах не показало.

Собака В. 18/III 1930. Внутривенное введение крови от собак №№ 1 и 2. Исследование крови до 30/IX никаких включений в эритроцитах не обнаружило.

Таким образом, наблюдавшиеся нами включения были тельца Jolly-Gowel'я, а не анаплазмы, как можно было бы думать.

Из Белорусского государственного ветеринарного института. Кафедра частной микробиологии. Витебск

О заражении морских свинок и кроликов *Brucella melitensis abortus* через неповрежденную кожу

В. Н. Маккавейский, И. В. Каркадиновская и Н. И. Михеев

Заражение людей мальтийской лихорадкой, как это давно установлено, происходит почти исключительно алиментарным путем и значительно реже экстра-алиментарным, когда возбудитель проникает в организм через слизистые оболочки ротовой полости, дыхательных путей, мочеполовую систему, глаза и др. В первом случае источником инфекции является по преимуществу молоко, во втором — моча. Некоторые исследователи допускают даже возможность заражения и через неповрежденную кожу.

При регистрируемых с каждым годом все больше и больше случаев заражения людей *Brucella abortus*, возбудителем, мало чем отличающимся от *Br. melitensis*; оказывается, что входными воротами *Br. abortus* является чаще экстра-алиментарный, нежели алиментарный путь. Доказательством этого служит то, что значительно большее число больных обнаруживают среди лиц, постоянно соприкасающихся со скотом, нежели среди только употребляющих сырое молоко, хотя теоретически нужно было бы думать иначе. В связи с этой особенностью очень незначительного инфекционного действия *Br. abortus* при попадании его в организм человека алиментарным путем и более значительного при иных входных воротах инфекции, само собой разумеется, что вопрос о возможности проникновения возбудителей из группы *Brucella* через неповрежденную кожу имеет очень важное научное и практическое значение.

Harday, Hudson, Jordan, изучая в 1929 г. на морских свинках вопрос о заражении *Br. melitensis* через неповрежденную кожу, пришли к положительным выводам. По их мнению, неповрежденная кожа может быть входными воротами инфекции *Br. melitensis abortus* у людей и рогатого скота.

Cottonna, Buck на беременных телках экспериментально доказали проходимость *Br. abortus* через неповрежденную кожу.

Если припомнить исследования Luhrs'a, который доказал экспериментально заражение через неповрежденную кожу морских свинок *B. mallei*, возбудителем значительно большей величины по сравнению с *Brucella*, то в предположении о возможности прохождения *Brucella* через неповрежденную кожу животных и человека, повидимому, нет ничего невероятного.

Собственные исследования.

Наши небольшие опыты по выяснению проходимости возбудителей *Br. melitensis abortus* через неповрежденную кожу были проведены на морских свинках и кроликах.

Для заражения были применены 3-дневные разводки на простом агар-агаре, смытые физиологическим раствором *NaCl* в количестве 3 *см*.^{3} на пробирку 5 штаммов *Br. abortus* под №№ I, E, II, Мел, Ак. и 5 штаммов *Br. melitensis* под №№ 7*c*, 15*d*, 25, 891, 892. Некоторые из них были свежевыделенными, большинство же старые лабораторные штаммы. Каждым штаммом заражено по 5 животных. Для удаления волос вместо бритья, при котором возможны поранения кожи, употреблялось особое патентованное средство „*Depilatorium*". Из него приготовлялась паста, которая наносилась на шерсть брюшной стенки животного. В течение 2—3 минут шерсть отпадала от кожи и получался совершенно оголенный участок без каких-либо видимых повреждений. Чтобы быть более уверенным в отсутствии последних и дать возможность зажить, может быть, невидимым царапинам, животные после удаления волос еще несколько дней выдерживались до заражения. Последнее проводилось таким образом. Эмульсия культуры наносилась пипеткой в количестве двух капель на оголенный кожный участок и слегка распределялась на участке $1^1/_2 - 2 \times 1^1/_2 - 2$ *см* тупым концом (дном) пробирки. Во избежание рассеивания с кожи заразы и вместе с этим возможности заражения другими путями, на инфицированный кожный участок накладывалась стерильная марля в несколько слоев и кроме того на животное одевалась специально изготовленная повязка из марли. Каждое животное немедленно после заражения помещалось в отдельную стеклянную банку и находилось под строгим наблюдением в течение суток. Корм за этот промежуток времени не давался. Через сутки снималась с животных повязка; место нанесения инфекции основательно дезинфицировалось и промывалось, после чего все животные размещались по отдельным чистым клеткам. Все наше внимание было направлено на то, чтобы совершенно не допустить рассеивания *Br. melitensis abortus* по клеткам с места нанесения их на оголенную кожу, исключить всякие иные в естественных условиях возможные способы заражения, предупредить занос инфекции извне, чтобы, таким образом, быть вполне

Табл. 1

I Опыт. 28/X-30 г. Заражение морских свинок *Brucella melitensis abortus* через неповрежденную кожу

№№ морских свинок	Вес.	№№ *Brucella*	Агглютинация.			
			24/X - 30	3/XI - 30	13/XI - 30	28/XI - 30
1	310	*Br. abortus* „I"	—	—	—	—
2	285	„	—	—	—	—
3	260	„	—	—	—	1 : 80 +
4	310	„	—	—	1 : 160 +	1 : 800 +
5	300	„	—	—	1 : 10 +	1 : 40 +
6	265	*Br. melitensis* „7c"	—	—	Пала	—
7	225	„	—	—	—	—
8	265	„	—	—	—	—
9	250	„	—		1 : 10 +	—
10	220	„	—	—	—	—
11	670	*Br. abortus* „E"	—	—	1 : 40 +	1 : 1000 +
12	500	„	—	—	—	—
13	560	„	—	—	—	—
14	565	„	—	—	—	—
15	555	„	—	—	—	—
16	640	*Br. melitensis* „15d"	—	—	—	—
17	505	„	—	—	—	—
18	570	„	—	—	—	—
19	460	„	—	—	—	—
20	415	„	—	—	—	—

Табл. 2

II Опыт. 29/X 30. Заражение кроликов *Brucella melitensis abortus* через неповрежденную кожу

№№ кроликов	Вес.	№№ *Brucella*	Агглютинация.			
			28/X - 30	14/XI - 30	1/XII - 30	
1	1460	*Br. abortus „E"*	—	1:200 +	1:400 +	
2	1470		—	—	—	
3	1315		—	1:40 +	1:40 +	
4	985		—	—	—	
5	1685		—	1:100 +	1:400 +	
6	1520	*Br. melitensis „7c"*	—	—	—	
7	1310		—	—	—	
8	1390		—	—	—	
9	1490		—	—	—	
10	920		—	—	—	

Табл. 3

III Опыт. 14/XII-30. Заражение морских свинок через неповрежденную кожу

№№ морских свинок	Вес.	№№ *Brucella*	Агглютинация		
			12/XII-30	28/XII-30	16/I-31
21	600	*Br. meliten. 891*	—	—	—
22	365	„	—	—	—
23	405	„	—	—	—
24	375	„	—	—	—
25	505	„	—	—	—
26	340	*Br. abortus II*	—	—	Пала
27	470	„	—	—	—
28	300	„	—	—	—
29	335	„	—	—	—
30	310	„	—	—	—
31	245	*Br. meliten. 892*	—	—	Пала
32	500	„	—	—	—
33	650	„	—	—	—
34	315	„	—	—	—
35	490	„	—	—	1:200 +
36	290	*Br. abortus „Mel"*	—	—	—
37	305	„	—	—	1:400 +
38	470	„	—	—	—
39	335	„	—	—	—
40	365	„	—	—	—

уверенным в заражении наших опытных животных через нанесение *Brucella* на чистую кожу. Овес, брюква и сено для кормления животных получены из заведомо благополучного по инфекционному выкидышу хозяйства. Как до заражения, так и после животные исследовались только с помощью реакции агглютинации, для чего была изготовлена эмульсия из трех хорошо агглютинирующихся штаммов *Br. abortus*. Кровь от свинок бралась проколом из сердца; от кроликов — частью из ушной артерии, частью проколом из сердца.

Результаты исследований приведены в прилагаемых таблицах.

Табл. 4

IV Опыт. 18/XII-30. Заражение кроликов *Bruccella melitensis abortus* через неповрежденную кожу

№№ кроликов.	Вес.	№№ *Brucella*	Агглютинация		
			13/XII-30	3/I-31	16/I-31
11	2130	*Br. abortus „Ak"*	—	—	—
12	1370	„	—	1:400 +	1:500 +
13	1610	„	—	—	1:200 +
14	1350	„	—	—	Пал
15	2005	„	—	1:10 +	1:20 +
16	2235	*Br. meliten. 25*	—	—	1:10 +
17	1515	„	—	—	—
18	1885	„	—	—	Пал
19	1910	„	—	1:100	1:200 +
20	1475	„	—	—	—

Таким образом, из 20 морских свинок, зараженных различными штаммами *Br. abortus* через неповрежденную кожу, 5 реагировали положительно, 14 отрицательно, 1 пала случайно.

Из 20 морских свинок, зараженных различными штаммами *Br. melitensis*, сыворотки 2 дали положительную агглютинацию, 16 отрицательную, 2 пали случайно.

Из 10 кроликов, зараженных различными штаммами *Br. abortus* через неповрежденную кожу, 6 реагировали положительно, 4 отрицательно, из них 1 пал.

Из 10 кроликов, зараженных различными штаммами *Br. melitensis*, 2 реагировали положительно, 8 отрицательно, из них 1 пал.

Сводная таблица:

Табл. 5

Заражены	Количество животных.	Положительная агглютинация	Отрицательная агглютинация	Пало случайно.
Br. abortus	20 м. свинок	5 (25%).	14	1
	10 кроликов	6 (60%).	3	1
Br. melitensis	20 м. свинок	2 (10%).	16	2
	10 кроликов	2 (20%).	7	1

В наших исследованиях мы коснулись также и вопроса конъюктивального заражения свинок и кроликов *Br. melitensis abortus*. За недостатком животных опыт был проведен только на 10 м. свинках и 10 кроликах. Для заражения были применены 2 штамма. *Br. abortus* №№ *Od*, *Akk* и 2 штамма *Br. melitensis* №№ II, 25; культуры были 3-суточные на простом косом агар-агаре, смывались они физиол. раствором *NaCl* из расчета 3—4 *см*³ на пробирку. Свеже изготовленной суспензией каждого штамма заражено по 5 животных нанесением на конъюктиву по 1 капле. Результаты этого опыта приводятся ниже.

Табл. 6

V Опыт. 17/XII-30 г. Конъюнктивальное заражение морских свинок *Br. melitensis abortus*.

№№	Вес.	№№ *Brucella*	Агглютинация.		
			13/XII - 30.	3/I - 31.	16/I - 31.
41	710	*Br. abortus „Od"*	—	—	—
42	490	„	—	1: 10 +	1:200 +
43	730	„	—	1:100 +	1:300 +
44	445	„	—	1: 10 +	1: 10 +
45	600	„	—	—	—
46	520	*Br. meliten. II*	—	1: 20 +	1:200 +
47	455	„	—	1: 20 +	—
48	355	„	—	—	—
49	495	„	—	—	—
50	415	„	—	1:200 +	1:800 +

Табл. 7

VI Опыт. 19/XII - 30. Конъюнктивальное заражение кроликов *Br. melitensis abortus*.

№№	Вес.	№№ *Brucella*	Агглютинация		
			13/XII - 30.	3/I - 31.	16/I - 31.
21	1765	*Br. abortus „Ak"*	—	—	1:100 +
22	2835	„	—	1:300 +	1:800 +
23	2050	„	—	1: 20 +	1: 40 +
24	2120	„	—	1:200 +	1:800 +
25	3010	„	—	1: 10 +	1:100 +
26	2120	*Br. meliten. 25*	—	1:200 +	1:800 +
27	2305	„	—	1: 20 +	1:100 +
28	1455	„	—	—	—
29	1670	„	—	—	1: 10 +
30	1660	„	—	1:100 +	1:800 +

Выводы

1. Заражением морских свинок и кроликов *Brucella melitensis abortus* через неповрежденную кожу можно вызвать заболевание.

2. В наших исследованиях 25% морских свинок и 60% кроликов, зараженных *Brucella abortus* через неповрежденную кожу, и 10% морских свинок и 20% кроликов, зараженных *Br. melitensis* через неповрежденную кожу, реагировали положительно.

3. После конъюнктивального заражения *Br. meliten. abortus* реагировало положительно 60% морских свинок и 90% кроликов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hardy, Hudson, Jordan. The Skin as a portal of entry in *B. melitensis* infection. Journ. Jnf. Dis. XIV pp. 271—282. (1929/4.).—2 Cotton and Buck. Bureau of animal industry researches on infection. abortion. J. A. V. M. As. March. pp. 306—325. 1931.—3. Luhrs. Tierheilkunde und Tierzucht. Rotz.

Aus d. Bakter. Inst. „Pasteur“ zu Leningrad

Serologische Studien an mit Subkutan-und Enteraldivaccine (Typhus — paratyphus B) geimpften Personen.

L. Budakow, N. Romanenko und K. Tokarewitsch.

680 mit Divaccine, Anavaccine und Enterovaccine geimpfte Personen wurden 10 — 14 — 28 Tage nach Abschluss der Impfungen einer serologischen Untersuchung unterworfen. Obwohl der Antigengehalt der Divaccine im Vergleich zur Anavaccine um 33% geringer war, wiesen die mit Divaccine geimpften am häufigsten hohe Agglutinationstiter auf.

Negativ fiel die Agglutinationsprobe unter den mit Divaccine geimpften in 0,49% aus, dasselbe bei Anavaccine — in 1,2% und bei Enterovaccine in 42,0%.

Verff. gelangen auf Grund der erhobenen zum Schlusse, dass:

1. Die Antigeneigenschaften am deutlichsten bei der Divaccine, etwas schwächer bei der Anavaccine zutage treten.
2. Beim Vaccinieren *per os* findet eine schwache Speicherung der Agglutinine im Blut statt.
3. Das Vorhandensein spezifischer Agglutinine im Blute von über 50% enteral vaccinierter begründet die Annahme, dass dabei auch eine humorale Immunität eintritt.

Aus d. Bakter. Abt. d. Staat. Inst. f. exp. Med. zu Leningrad

Experimentelle Studien zur Frage der Pathogenese des Verbrennungsscharlachs

A. A. Smorodynzeff und Togounowa

Experimentelle Erzeugung von Verbrennungen II. Grades an weissen Mäusen mit vorhergehender nachfolgender Streptokokkeninfektion (*Str. hämolyticus*). Die intravenös eingeführten Streptokokken siedeln sich zunächst im Verbrennungsherd an, gelangen dort zur üppigen Wucherung und führen alsdann zu generalisierter Sepsis, während bei den mit gleicher Dosis gespritzten Kontrollmäusen es sehr bald zur restlosen Eliminierung der Keime kommt. Als Infektionsdosis wurden $^1/_{50} — ^1/_{4000}$ *D. m. l.* angewendet.

Durch Injektion von antitoxischem bezw. polyvalenten Streptokokkenserum kurz vor oder kurz nach der Infektion gelingt es bei den verbrannten Mäusen den Hautherd zu lokalisieren und einer Sepsis vorzubeugen.

Aus der Bakt. Abt. d. Staat. Instit. f. exper. Med. zu Leningrad

Kälteeinwirkung auf örtliche infektiöse Prozesse

III. Mitteilung

Über intraartikuläre Staphylokokken und Paratyphus B-Prozesse bei lokaler Kälteapplikation

W. Joffe und A. Lopatkin.

In Ergänzung früherer Versuche konnten Verff. feststellen, dass intravenöse Verimpfungen von Staphylokokken und Paratyphus B-Bazillen mit gleichzeitiger lokaler Kälteapplikation zur Bildung örtlicher intraartikulärer Prozesse führen.

Zur Darstellung solcher Prozesse sollen kleine streng austitrierte Mikrobenmengen eingespritzt werden, damit kein allgemeiner septischer Prozess zur Entwicklung komme und das ganze Bild beherrsche.

Das klinisch-bakteriologische Bild des paratyphösen intraartikularen Prozesses gestaltete sich, bei den von den Autoren angewandten Dosen, so, dass in den ersten 10 Tage eine allmähliche Zunahme der Erscheinungen zu konstatieren war, diese erreichten ihren Höhepunkt binnen der 3-ten — 4-ten Woche, von wann ab die Aussaatkurve ein langsames Absinken aufwies. Der Mikrobengehalt des örtlichen Herdes war sogar 50 Tage nach der Animpfung bei gleichzeitig negativen Blut und Organbefunden noch sehr reichlich.

Der paratyphöse örtliche Prozess wirkte auf den gleichzeitig vorhandenen allgemeinen Prozess, der seine Entstehung der angewendeten Methodik, d. h. der intravenösen Verimpfungen, verdankt, nur sehr schwach ein. Um so mehr kann ein solcher experimenteller Modelprozess zu weiteren Studien chronischer Lokalherde dienen.

Aus d. Bakt. Abteil. des Staat. Inst. f. exper. Med. zu Leningrad.

Über die Bakteriophagenwirkung in vivo

J. Th. Scharoff

Oertliche paratyphöse Infektionsprozesse, erzeugt durch Kältetrauma, wurden mittels intravenöser und subkutaner Einführung eines spezifischen Bakteriophagen behandelt. Eine Beeinflussung des Krankheitsherdes konnte weder bakteriologisch noch klinisch festgestellt werden.

Aus dem Bakter. Inst. „Pasteur" zu Leningrad

Versuche mit kombinierter Vaccine bei Behandlung örtlicher Diphtherie

L. Budakov, N. Romanenko und K. Tokarewitsch

Von der Vorstellung ausgehend, die Immunität gegen Diphtherie sei auf 2 Momente — und zwar die antibakterielle örtliche Unempfänglichkeit der Schleimhaut und die antitoxische Immunität — zurückzuführen, wandten die Verff. zu Behandlungszwecken folgenden zusammengesetzten Impfstoff an.

Eine 24-stündige *Bac. diphth. Löffler*-Kultur wurde abgeschwemmt, bei 58° im Laufe l St. abgetötet und mit Diphtherieanatoxin auf die Weise verdünnt, dass l,o der Vaccine 1.000.000.000 Mikrobenleiber enthielt. 50,0 dieser Vaccin wurden mit 1500 *IE* eines Diphtherie-Heilserums zwecks Neutralisierung des Toxins in *statu nascendi* versetzt. Mit obigem Gemisch getränkte Wattetupfer wurden täglich für 3 Stunden in die Nase eingeführt.

Auf diese Weise wurden 73 Personen behandelt, davon 26 mit Lokalprozessen in der Nase, 2 — im Ohr, die übrigen waren Bazillenträger ohne örtliche Erscheinungen.

Bei Anwendung dieses Verfahrens konnte Besserung seitens des örtlichen Prozesses durchschnittlich nach 3,5 Tagen und völliger Schwund der klinischen Symptome nach 10,3 Tagen vermerkt werden. Die Löffler'schen Bazillen liessen sich in der Nase durchschnittlich nach 14,6 Tagen und im Rachen nach 14,2 Tage vom Beginn der Vaccinierung ab nicht mehr nachweisen.

Verff. verzichten auf endgültige Schlüsse über die Brauchbarkeit nämlichen Verfahrens zur Bekämpfung des Bazillenträgertums, kommen aber zum Schlusse, dass diese Methode bei *Behandlung örtlicher Diphtherieprozesse* vollkommen zufriedenstellende Resultate ergibt.

Aus der Wutschutz-Abteilung und der Abteilung für physikalische Chemie des Bakteriolog. Instit. „Metschnikow" zu Charkow

Zur Frage der elektrischen Ladung des Lyssa virus

M. P. Glusman, D. M. Gorfunkel und J. W. Ssolowiewa.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen mit Sicherheit, dass

1) *Virus fixe*, welches nicht von den Elementen des umgebenden Gewebes befreit ist, bei $p_H = 6{,}0 - 9{,}3$ zum positiven Pole wandert;

2) bei $p_H - 8{,}0 - 8{,}6$ ist die Wanderung etwas verzögert, so dass innerhalb von 2 St das *Virus* bei der Unvollkommenheit des Apparates — noch in den meisten Fällen am Kathoden-Pol nachweisbar ist;

3) das Versuchsergebnis zeigt eine Wanderung der gesamten Emulsion, woraus geschlossen wird, dass eine Reinigung des *Virus* von den ihm anhaftenden Elementen mittels des Kataphorese versuches nicht erfolgen kann.

Pschenitschnoff A. I. Zur frage der isolierung von mischkulturen bei typhuskranken.

Aus d. Inst. f. exper. Med. zu—Leningrad

Vier Blutkulturen von Typhuskranken erwiesen sich als Mischkulturen. In zwei Fällen wurden von der aus dem Gallenröhrchen beimpften Endoplatte aus je einer Kolonie Kulturen erhalten, die bei weiterer Plattenpassage sich als Mischkulturen von *b. typhi und b. paratyphi B. Schottmüller* erwiesen.

Im dritten Falle wurde die in analoger Weise von der Endoplatte abgeimfte Kultur auch als Mischkultur erkannt, wobei in diesem Falle selbst eine dreimalige vorangegangene Plattenpassage von Kolonie zu Kolonie keinegswegs genügte die Kultur in Ihre Komponenten aufzuteilen.

Erst durch Verwendung von Elektivnährboden mit Ammonium-Salzen als einzige Stickstoffauelle gelanges die Kultur in reine Linien von *b. paratyphi B. Schettmüller* und *b. typhi* aufzuspalten.

Im vierten Falle handelte es sich um eine Mischkultur von *b. paratyphi B. Schottmüller* und *b. faecalis alcaligenes.*

Lehrstuhl d. Mikrobiol. zu Rostow

Über Bact. paracoli IV

N. Klujewa

Im Darminhalt einiger Tierarten, besonders häufig bei Hammeln, wird das *Bact. paracoli IV* angetroffen, das sich als unvollständig laktosedefektiv erweist und in biochemischer Hinsicht mit den Bakterien identisch ist, die beständig bei der bakteriologischen Untersuchung des Donwassers festgestellt werden.

Die Bearbeitung mit Galle der mit Paratyphusseren nicht agglutinablen *paracoli*-Bakterien steigert ihre agglutinatorischen Eigenschaften und gibt auf diese Weise die Möglichkeit: 1) in einigen Fällen ihre nahe biologische Verwandtschaft mit den typischen Vertretern der Bakterien der Paratyphusgruppe festzustellen und 2) einen Teil der Stämme in einzelne selbständige serologische Gruppen zu vereinigen.

Während des Prozesses der Dissoziation können die Bakterien aus der Gruppe *paracoli IV* Variante liefern, die ihren biologischen Eigenschaften nach den typischen Vertretern der Bakterien der Paratyphusgruppe nahe stehen oder mit ihnen identisch sind.

Ein Nahestehen in serologischer Hinsicht zu den typischen Vertretern der Paratyphusbakterien können sowohl die *S*-als auch die *R*-Formen der Bakterien aus der Gruppe *paracoli IV* an den Tag legen.

Als pathogen für die Tiere können sich nicht nur die *S*-Formen, sondern auch die *R*-Formen der Paracolibakterien der 4. Gruppe erweisen.

Aus dem Weissrussischen Staatsveter. Instit. zu Witebsk

Über die Ansteckung der Meerschweinchen mit Brucella melitensis abortus durch die unverletzte Haut

W. N. Makkawejsky, J. A. Karkadinowsky und N. J. Michejew

Aus 20 Meerschweinchen, durch die unverletzte Haut mit verschiedenen *Br. abortus-Stämmen* angesteckt, reagierten 5 positiv, 14 negativ, 1 fiel zufällig. Aus 20 Meerschweinchen mit *Br. melitensis* angesteckt, reagierten 2 positiv, 16 negativ, 2 fielen. Aus 10 Kaninchen, mit *Br. abortus* angesteckt, reagierten 6 positiv, 4 negativ. Aus 10 Kaninchen, mit *Br. melitensis* angesteckt, reagierten 2 positiv, 8 negativ.

Konjunktival mit *Br. melitensis-abortus* wurden 10 Meerschweinchen und 10 Kaninchen angesteckt.

1. Durch die Ansteckung der Meerschweinchen und Kaninchen mit *Brucella melitensis - abortus* durch die unverletzte Haut kann man die Erkrankung hervorrufen.

2. In unseren Untersuchungen reagierten 25% Meerschweinchen und 60% Kaninchen mit *Br. abortus* angesteckt und 10% Meerschweinchen und 20% Kaninchen mit *Br. melitensis* durch die unverletzte Haut angesteckt positiv.

3. Nach der Konjunktivalansteckung mit *Br. melitensis - abortus* reagierten 60% Meerschweinchen und 90% Kaninchen positiv.

Ответственный редактор *П. Лебединский.* Техн. редактор *Л. Волкович.*
Сдана в набор 22/VII 1931 г. Подписана к печати 30/X 1931 г.
Формат 72×110. Тип. зн. в 1 печ. л. 60320.
Медгиз № 372/л.
Ленинградский Областлит № 11690. Тираж 700—5 л. Заказ № 1102.

ЭПИДСЕКТОР ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОД РЕДАКЦИЕЙ
А. М. Безредка, О. О. Гартоха и П. В. Лебединского

ТОМ XIII ВЫП. 1

ГОСУДАРСТВЕННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО (МЕДГИЗ)

ЛЕНИНГРАД 1931 МОСКВА

ОГИЗ—КНИГОЦЕНТР
ГОСУДАРСТВЕННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО

ПРОДОЛЖАЕТСЯ ПОДПИСКА НА 1931 ГОД
НА ЖУРНАЛ

ФИЗИОТЕРАПИЯ

СЕКТОР НАУКИ НАРКОМПРОСА

ГОД ИЗДАНИЯ ШЕСТОЙ ВЫХОДИТ 6 КНИГ В ГОД

ЖУРНАЛ ПОСВЯЩЕН:
всем областям физиотерапии, включая физкультуру и бальнеологию. Наряду с печатанием оригинальных статей советских авторов журнал ставит себе задачей давать обзоры современного состояния интересующих врачей вопросов в каждой отдельной отрасли физиотерапии, а также подробные рефераты работ иностранных авторов.

Подписная цена:

на год—8 рублей. на 6 мес.—4 рубля.

ПОДПИСКА ПРИНИМАЕТСЯ
во всех Отделениях Книгоцентра ОГИЗ'а, его уполномоченными и на почте